N° D'ORDRE au C.N.R.S.
AO 5963

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Marc MALLET

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PYRIDYNES -2,3 & -3,4

Soutenue le 9 juin 1972

MM. P. PASTOUR, Recteur de l'Academie de NANCY-METZ — Président

P. DUHAMEL, Professeur
G. QUEGUINER, Maître de Conférences — Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544705_0008

Nº D'ORDRE au . C.N.R.S.
AO 5963

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Marc MALLET

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PYRIDYNES -2,3 & -3,4

Soutenue le 1972

MM. P. PASTOUR, Recteur de l'Academie de NANCY-METZ — Président

P. DUHAMEL, Professeur
G. QUEGUINER, Maître de Conférences
} Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

AUX MIENS

J'assure Monsieur PASTOUR, Recteur de l'Académie de Nancy-Metz, qui m'a confié ce travail, de ma plus vive reconnaissance pour la bienveillante sollicitude dont il m'a constamment entouré.

Je sais gré à Messieurs DUHAMEL et QUEGUINER dont les conseils et les encouragements me furent précieux, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Que l'I.N.S.C.I.R. qui m'a accueilli dans ses laboratoires trouve ici, en la personne de son directeur, Monsieur DARRIGO, l'expression de ma gratitude.

Je remercie également tous ceux qui m'ont aidés dans la réalisation de ce travail et que je ne puis désigner nommément ici tant ils sont nombreux.

S O M M A I R E

PARTIE THEORIQUE

Introduction

Considérations générales.....8

Synthèse de la fluoro-2 bromo-3 pyridine.....15

Formation de l'hétaryne à partir de l'organo-magnésien.

Synthèse de l'organo-magnésien.....19

Capture du magnésien par les cétones.....21

Action du furanne.....23

Conclusion 24

Formation de l'hétaryne à partir du lithien

Préparation.....25

Synthèse des adduits dans l'éther.....27

Identification des adduits.....29

Utilisation du tétrahydrofuranne (THF).....37

Identification des composés 30 et 32 41

Interprétation des résultats

Récapitulation.....44

Spectre de RMN à basse température: structure du lithien.....47

Propositions de mécanismes réactionnels.....51

Formation des adduits.....56

Action de l'eau lourde et de l'acétone.....58

Bilan récapitulatif.....59

Conclusion 61

PARTIE EXPERIMENTALE

Liste des symboles et abréviations utilisés.....64

Préparation de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 5

1er procédé (à partir de la βpicoline).....65

2emᵉ procédé (à partir amino-3 pyridine)...65

Préparation et utilisation du magnésien de la bromo-3 fluoro-2 pyridine.

Préparation du magnésien.....67

Hydrolyse du magnésien.....67

Action de l'acétone.....68

Action de la pentanone-3.....68

Action du furanne.....69

Préparation et utilisation du lithien de la bromo-3 fluoro-2 pyridine.

Dans l'éther anhydre.....70

Dans l'éther puis le tétrahydrofuranne.....80

Dans le tétrahydrofuranne.....82

Etude du lithien de la bromo-3 pyridine

Spectre de RMN à basse température.....85

Formation de butyl-3 pyridine.....85

Adduit avec le furanne.....86

BIBLIOGRAPHIE.....87

SPECTRES.....90

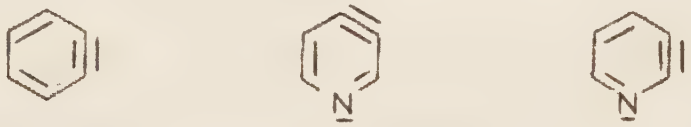
P A R T I E

T H E O R I Q U E

I N T R O D U C T I O N

Considérations générales :

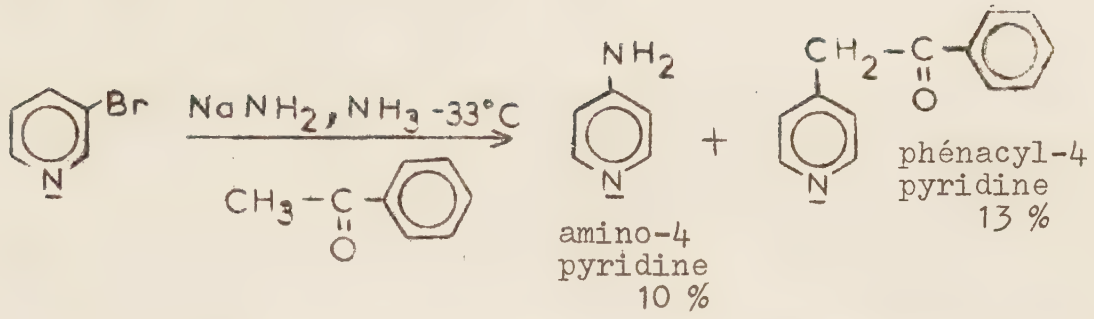
La découverte d'une forme "dehydrobenzène" 1 en série benzènique par ROBERTS (1)(2) et WITTIG (3)(4) a posé le problème de l'existence de formes semblables dans la série des hétérocycles dits aromatiques.



1 2 3

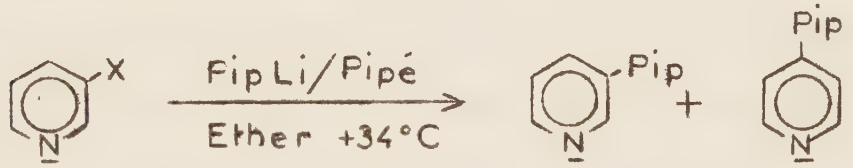
La nomenclature utilisée pour désigner ces structures assigne le terme "aryne" à la forme 1 et le terme d' "hétaryne" à ses homologues en série hétérocyclique. La désinence "yne" est largement employée. Ainsi, la forme 2 est la pyridyne-3,4 et la forme 3 la pyridyne-2,3.

La pyridyne-3,4 a été envisagée par LEVINE et LEAKE (5) dès 1955. Ces auteurs ont observé uniquement la formation de dérivés substitués en position 4 au cours de l'action de l'amidure de sodium sur la bromo-3 pyridine dans l'ammoniac liquide à -33° C, en présence de sodium et d'acétophénone :



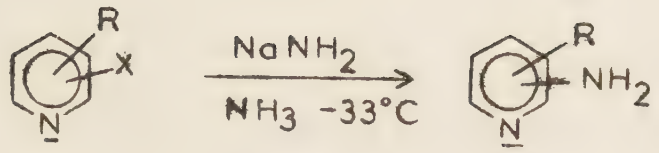
Depuis, de nombreuses formes pyridyne-3,4 et quelques pyridynes-2,3 ont été proposées pour interprèter les résultats de substitutions nucléophiles anormales faisant apparaitre des migrations inattendues.

-Citons les résultats de KAUFFMANN et BOETTCHER (6) obtenus par l'action du mélange pipéridyllithium/pipéridine avec différentes monohalogèno-pyridines dans l'éther à l'ébullition :



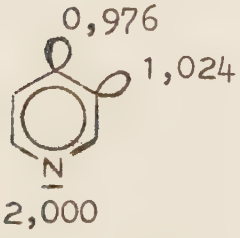
Halogèno-pyridine	Rend.	isomère en 2	isomère en 3	isomère en 4
Fluoro-3	92 %	0 %	96 %	4 %
Chloro-3	87 %	0 %	48 %	52 %
Bromo-3	88 %	0 %	48 %	52 %

-Notons également les travaux de DEN HERTOG et PIETERSE (7)(8) concernant les substitutions par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide à -33°C de monohalogènopyridines substituées :

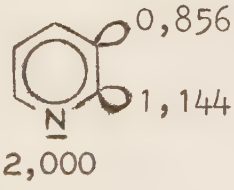


Halogènopyridine	Rend.	isomère en 2	isomère en 3	isomère en 4
bromo-3 éthoxy-2	90 %	0 %	3 %	97 %
bromo-3 éthoxy-5	90 %	0 %	100 %	0 %
bromo-3 éthoxy-6	95 %	0 %	35 %	65 %
bromo-4 éthoxy-3	90 %	0 %	100 %	0 %
bromo-3 méthyl-4	5 %	produit principal	produit minoritaire	

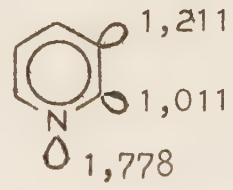
Dans les résultats décrits ci dessus,l'apparition de la pyridyne-2,3 semble difficile puisque,lorsque les deux formes 2 et 3 sont théoriquement envisageables, l'expérience est en faveur de la pyridyne-3,4.Ce phénomène est bien conforme à l'ensemble des données expérimentales décrites jusqu'alors sur ce sujet et résumées par KAUFFMANN (9).Cette constatation est assez surprenante et en contradiction avec les calculs théoriques de JONES et BEVERIDGE (10) selon lesquels la pyridyne-2,3 serait plus stable que son homologue -3,4.



$Esp^2 = 3,7\beta$



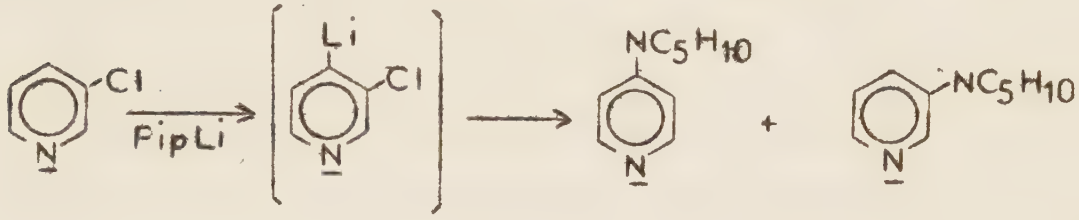
$Esp^2 = 4,0\beta$



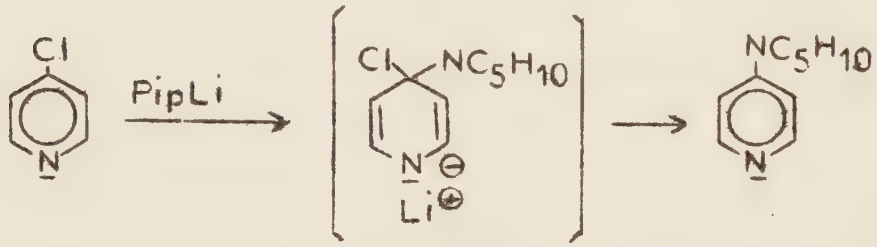
$Esp^2 = 4,4\beta$

KAUFFMANN (9) propose,pour rendre compte de ces résultats expérimentaux les 3 types de mécanisme suivants :

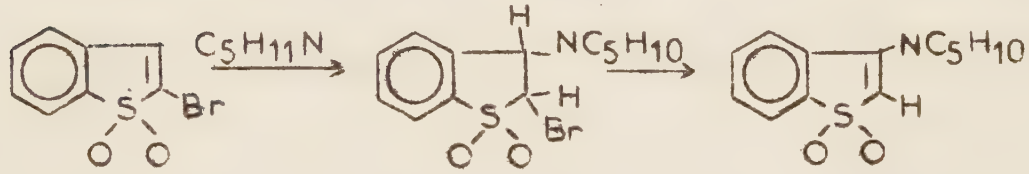
-réaction d'élimination-addition : EA



-réaction d'addition-élimination normale : AE_n



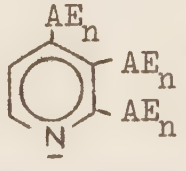
-réaction d'addition-élimination anormale : AE_a



Il est alors attribué,en fonction des résultats expérimentaux,un type de mécanisme réactionnel aux différents sommets d'un même composé hétérocyclique vis à vis d'une réaction donnée.Ainsi sont dressées les cartes réactionnelles suivantes :

vis à vis de Cl

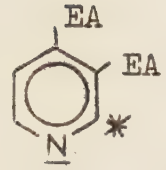
$LiC_5H_{10}N$ / $C_5H_{11}N$ 35° C



vis à vis de Cl : $C_5H_{11}N$ 140° C

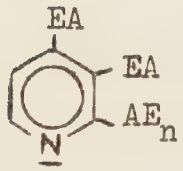
vis à vis de F

$LiC_5H_{10}N$ / $C_5H_{11}N$ 35° C



vis à vis de Cl

$LiN(C_2H_5)_2$ / $HN(C_2H_5)_2$ 35°C

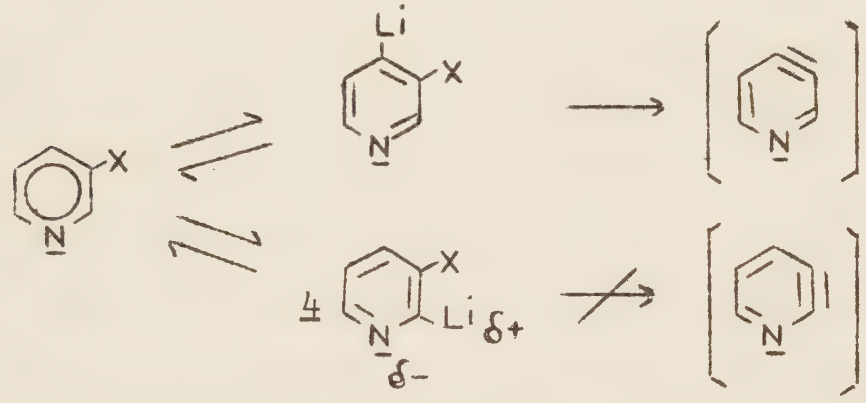


vis à vis de Cl

KNH_2 / NH_3 - 33°C

* résinification

La facilité de formation de la pyridyne-3,4 par rapport à celle de la pyridyne-2,3 serait expliquée par la prépondérance du dérivé lithié en 4 selon :



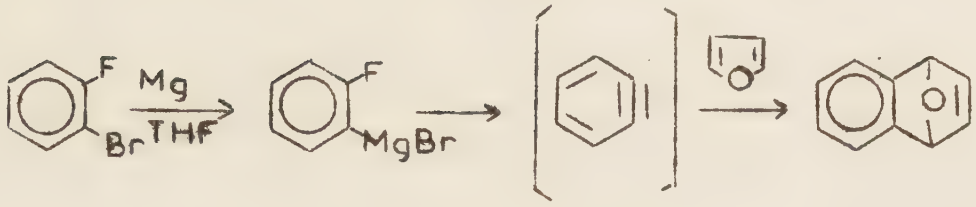
La charge négative partielle en C_2 de l'hypothètique halogèno-3 lithio-2 pyridine 4 est fortement attirée par l'azote adjascent,ce qui ne permet plus à l'halogène en 3 de recevoir une charge négative suffisante pour provoquer son élimination.

Dans le but de confirmer ces mécanismes, nous avons entrepris d'étudier les possibilités d'existence de ces pyridynes et plus particulièrement la formation de la pyridyne-2,3 qui parait aléatoire.Pour cela, nous nous sommes inspirés de la méthode de génération du benzyne 1 à partir du bromo-1 fluoro-2 benzène selon :

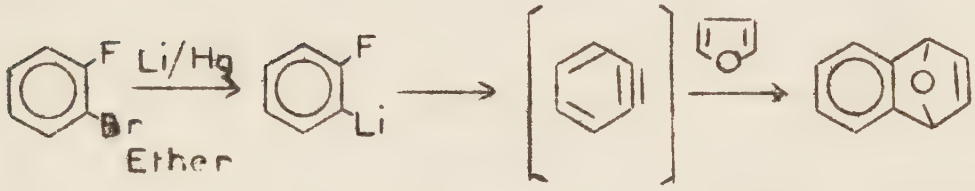
-le procédé A de WITTIG (11)(12)

HUISGEN et KNORR (13)

WOLTHUIS ET DEBOER (14)

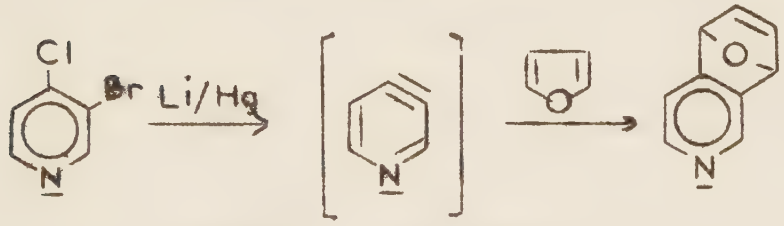


-le procédé B de WITTIG et POHMER (3)(4)
HUISGEN et KNORR (13)
HEANY , MANN et MILLER (15)



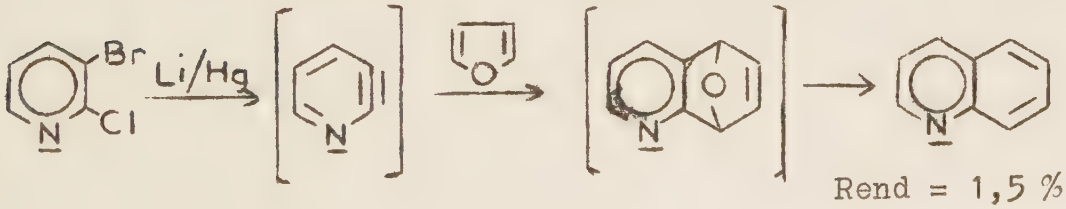
Le procédé A n'a été employé qu'une fois jusqu'à ce jour en série pyridinique,sans doute à cause de la difficulté d'obtenir des magnésiens sur le cycle pyridinique.Les tentatives ont,par contre,été plus nombreuses à l'aide du procédé B :

-KAUFFMANN et BOETTCHER (16)(17)



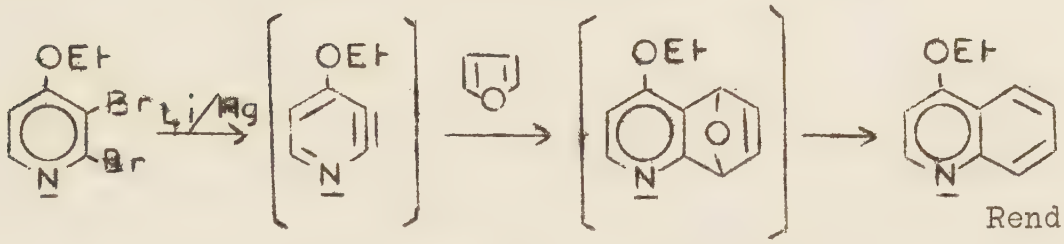
Rend = 4,5 %

-MARTENS et DEN HERTOG (18)(19)



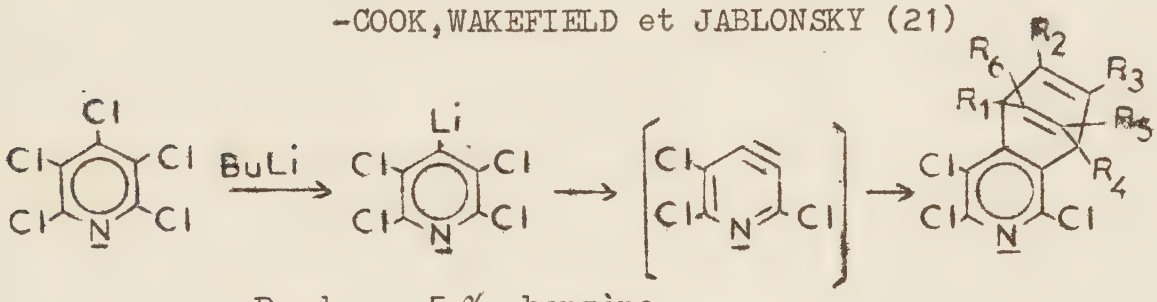
Rend = 1,5 %

-VAN DER LANS et DEN HERTOG (20)



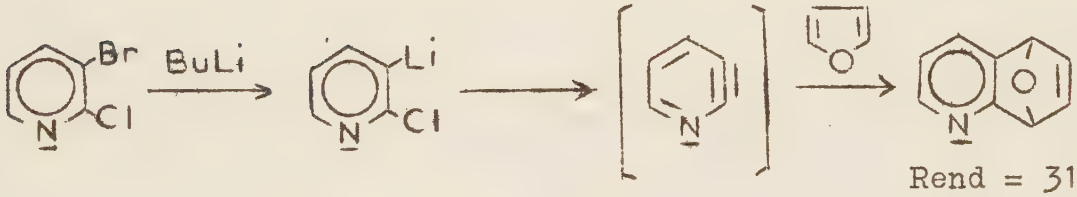
Rend = 10 %

-COOK,WAKEFIELD et JABLONSKY (21)

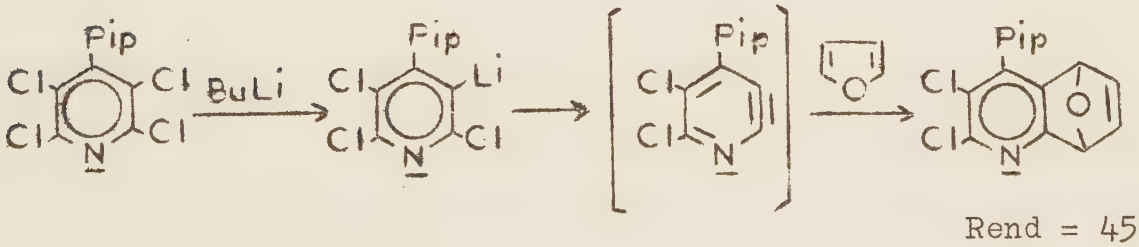


Rend = 5 % benzène
8 % paraxylène
30,5 % paradiisopropylbenzène
11 % mésitylène
25 % tétraméthyl-1,2,4,5 benzène

-COOK et WAKEFIELD (22)

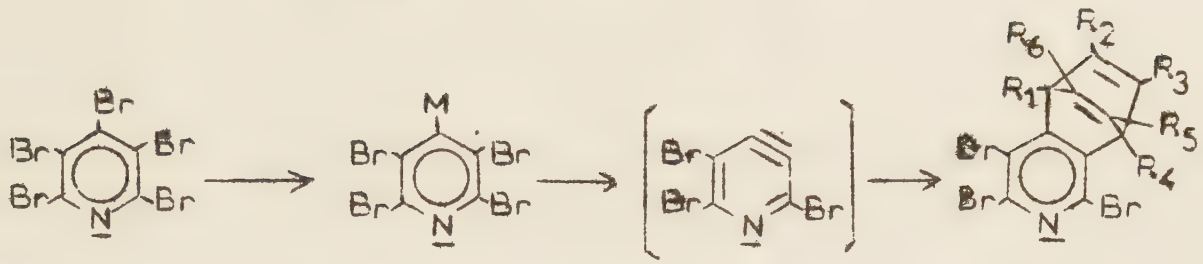


Rend = 31 %

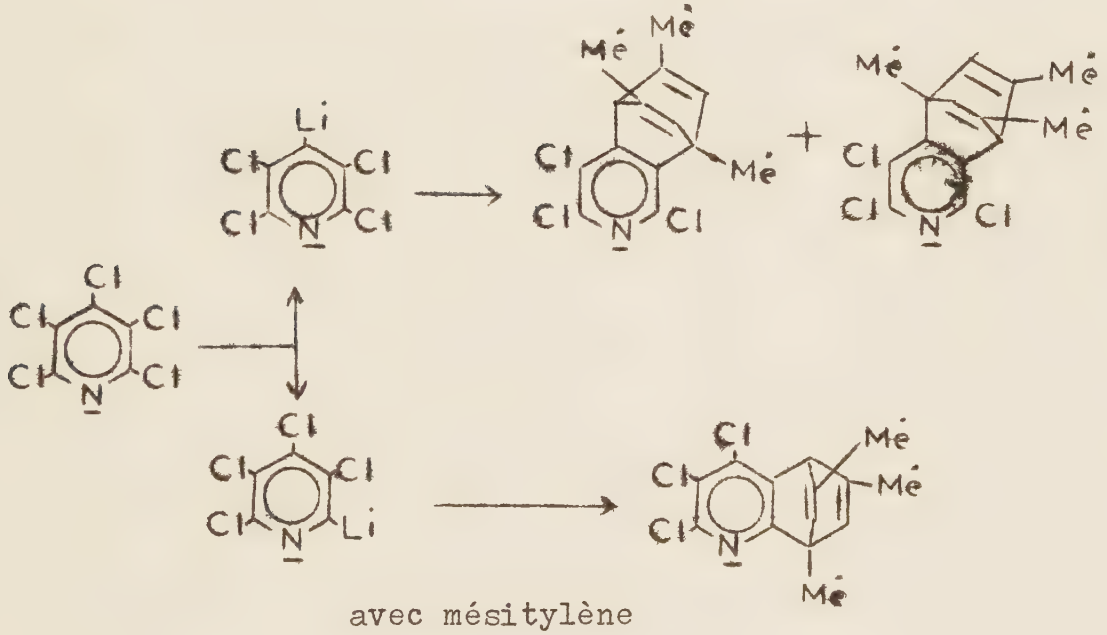


Rend = 45 %

-BERRY et WAKEFIELD (23)



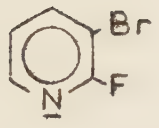
M = Li	Li	MgBr
M = MgBr benzène	4 %	8 %
paradiisopropylbenzène	5 %	34 %
mésitylène	6 %	37 %
tétraméthylbenzène	5 %	35 %



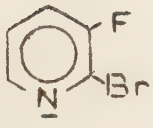
avec mésitylène

Synthèse de la fluoro-2 bromo-3 pyridine :

Des deux ortho bromo fluoro pyridines 5 et 6 susceptibles d'être utilisées afin de provoquer la formation de la forme pyridyne, seule la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 a pu être synthètisée en quantités importantes.



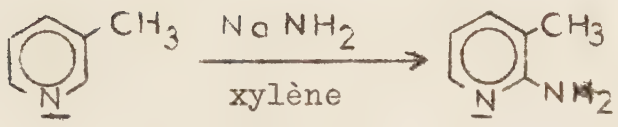
5



6

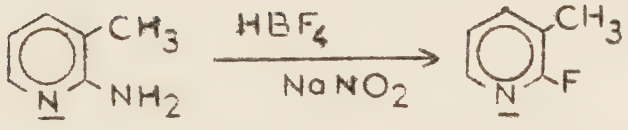
Nous avons utilisé les deux voies suivantes :

-A partir de la β picoline



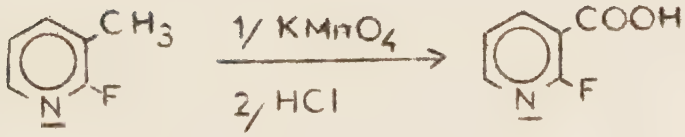
SEIDE (24)

R = 65 %



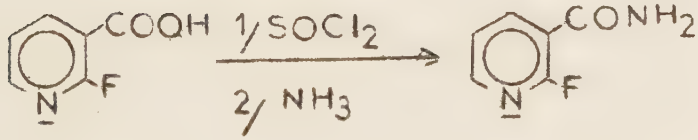
HAWKINS, CALVIN, WERF et ROE (25)

R = 48 %



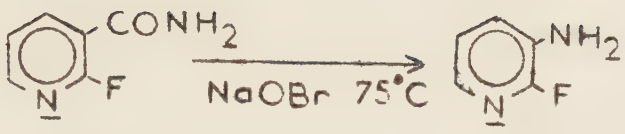
Idem

R = 49 %



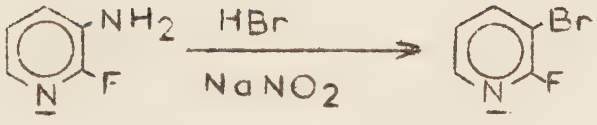
Idem

R = 67 %



FINGER, STARR, ROE et LINK (26)

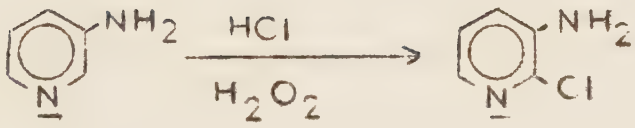
R = 87 %



5

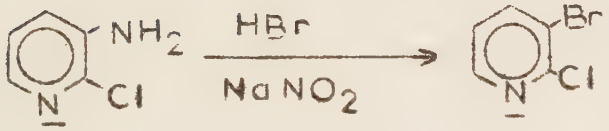
R = 70 %

-A partir de l'amino-3 pyridine :



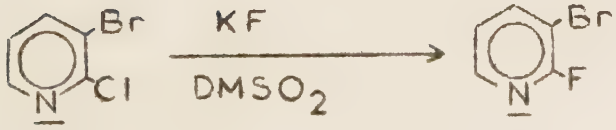
SCHINKH, BINZ SCHULZ (27)

R = 88 %



DEN HERTOG et BOELRIJK (28)

R = 70 %



5

Inspirée de FINGER, STARR et DICKERSON (29)

R = 75 %

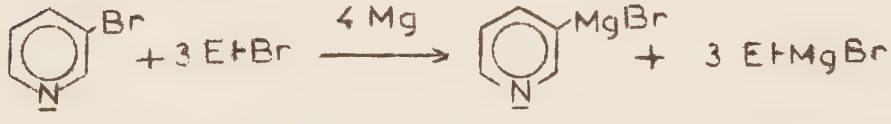
Cette seconde méthode,plus rapide,permet l'obtention de quantités appréciables de fluoro-2 bromo-3 pyridine : c'est elle que nous avons utilisée.

Les deux procédés A et B d'obtention de pyridynes à l'aide du magnésien ou du lithien ont tous deux conduit à des résultats intéressants,mais seul le dérivé lithié nous a permis d'obtenir des réactions de Diels-Alder.

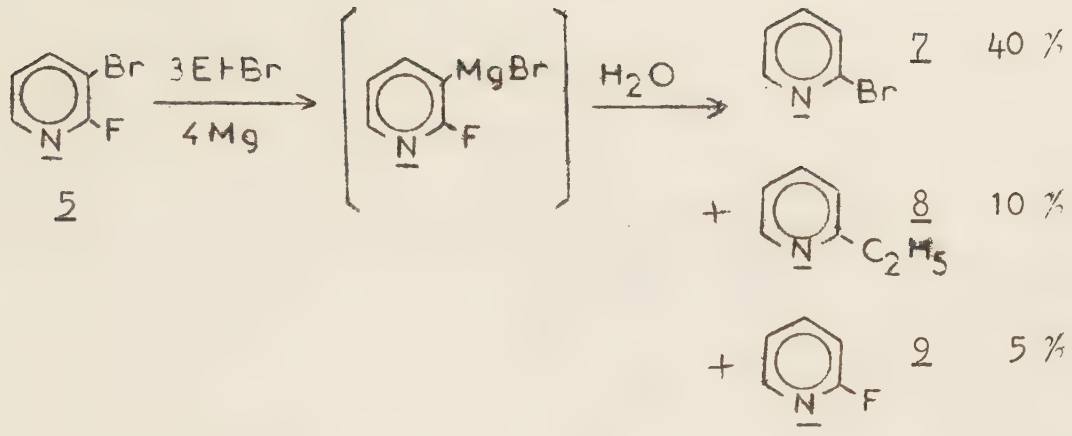
FORMATION DE L'HETARYNE A PARTIR DE L'ORGANO - MAGNESIEN

I/ Synthèse de l'organo-magnésien :

La description de la formation d'organo-magnésiens sur le cycle pyridinique est assez récente : il a longtemps été impossible d'en obtenir. Seule la méthode dite à "l'entrainement " de GRIGNARD (30) a permis leur synthèse. Ce procédé consiste à préparer un peu du magnésien récalcitrant en même temps qu'un magnésien qui se forme très facilement, en l'occurence celui du bromure d'éthyle. C'est la technique utilisée par WIBAUT, VOORT et MARKUS (31) qui obtiennent :



Nous avons appliqué un traitement analogue à la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 . Celle ci, mélangée avec le bromure d'éthyle à raison d'une mole pour trois, est mise en contact avec la quantité nécessaire de magnésium en tournure, dans l'éther ou le tétrahydrofuranne (THF) porté à ébullition. Il se forme ainsi lentement une pâte brune contenant les deux magnésiens. L'hydrolyse donne alors :



5

Si la formation de fluoro-2 pyridine 9 est normale et attendue,la présence d'éthyl-2 pyridine 8 et de bromo-2 pyridine 7 qui est fortement majoritaire,reste à expliquer.Nous pensons que dans les conditions expérimentales où se forme l'organo-magnésien de 5 ,il donne rapidement naissance à la pyridyne-2,3.Celle ci apparait dans un milieu abondant en bromure d'éthyl-magnésium et réagit aussitôt avec lui.Or,les magnésiens existent sous deux formes correspondant à l'équilibre de SCHLENK (32) :

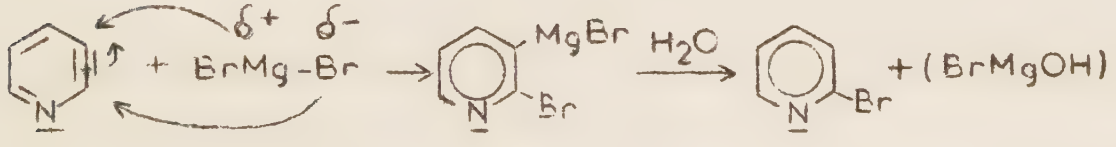
$$MgR_2 + MgX_2 \rightleftharpoons MgR_2,MgX_2 \rightleftharpoons 2\ RMgX$$

soit ici :

$$MgBr_2 + C_2H_5\text{-}Mg\text{-}C_2H_5 \rightleftharpoons MgBr_2,Mg(C_2H_5)_2 \rightleftharpoons 2\ C_2H_5MgBr$$

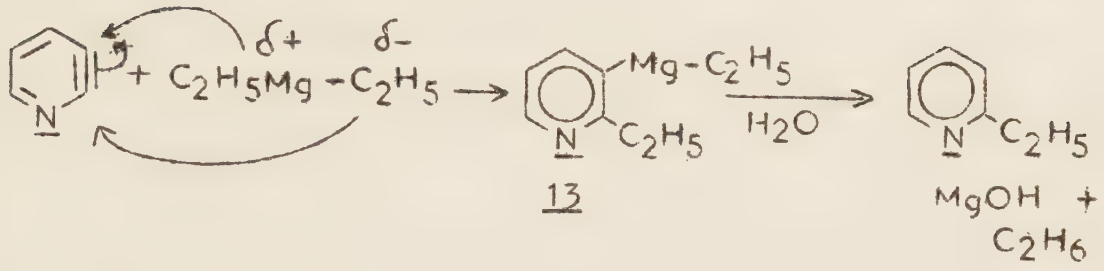
10 11

Le bromure de magnésium 10 réagit préferentiellement selon :



12

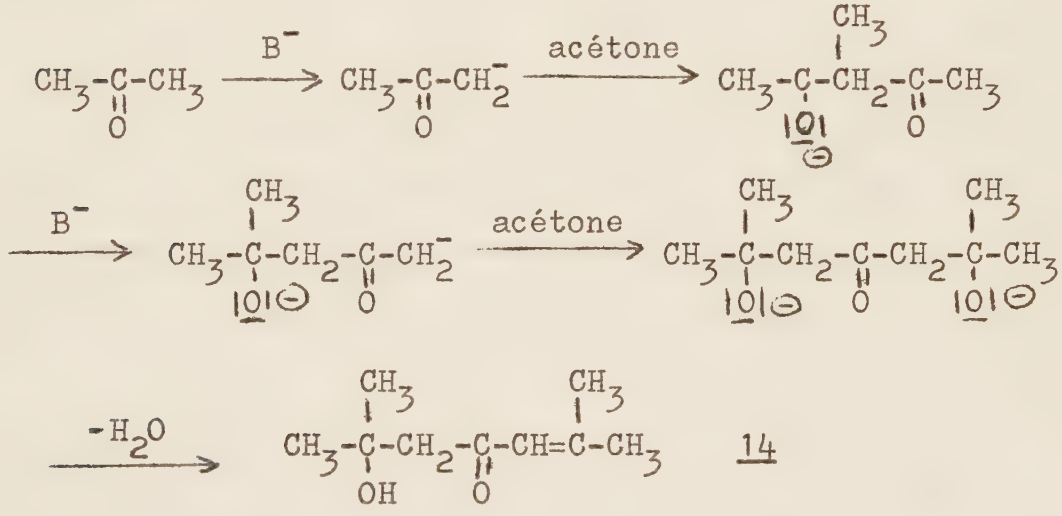
et le diéthyl-magnésium 11 selon :



13

II/ Capture du magnésien par les cétones :

Si cette hypothèse est correcte,nous devons pouvoir capturer les composés 12 et 13 à l'aide d'une cétone avant d'hydrolyser.Une première tentative, en utilisant l'acétone,n'a pu conduire à un résultat concluant : il se forme alors la semiphorone 14 par interaction de trois molécules d'acétone en milieu basique fort selon :



14

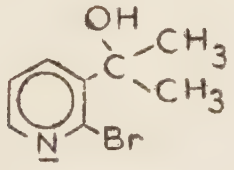
Cette hypothèse est en accord avec l'étude faite par GRIGNARD et FLUCHAIRE relative au comportement de l' acétone en milieu fortement basique (33).

A cause de cette réaction concurrente,la bromo-2 (diméthylhydroxyméthyl)-3 pyridine 15 susceptible de se

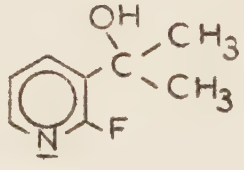
former sera donc toujours minoritaire :

-l'introduction d'une mole d'acétone pour une mole de magnésien donnera peu du composé 15 puisqu'elle sera en grande partie utilisée pour former la semiphorone 14.

-la réaction d'un excès d'acétone masquera 15 dans une grande quantité de semiphorone 14.C'est ce que nous avons constaté : une semiphorone enrichie en 15 par chromatographie préparative en phase gazeuse,nous a fourni un spectre de RMN dans lequel nous distinguons le composé 15 par comparaison avec le spectre de son homologue fluoré 16 décrit plus loin.

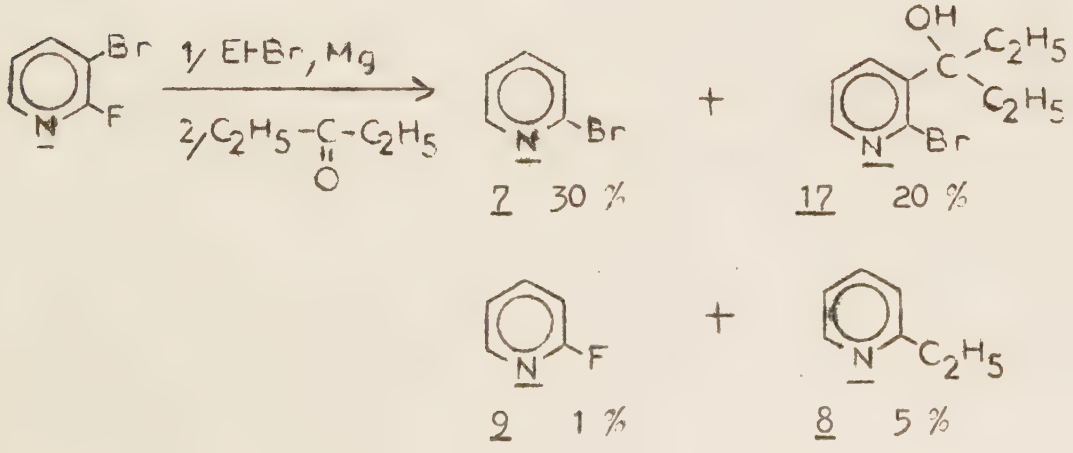


15



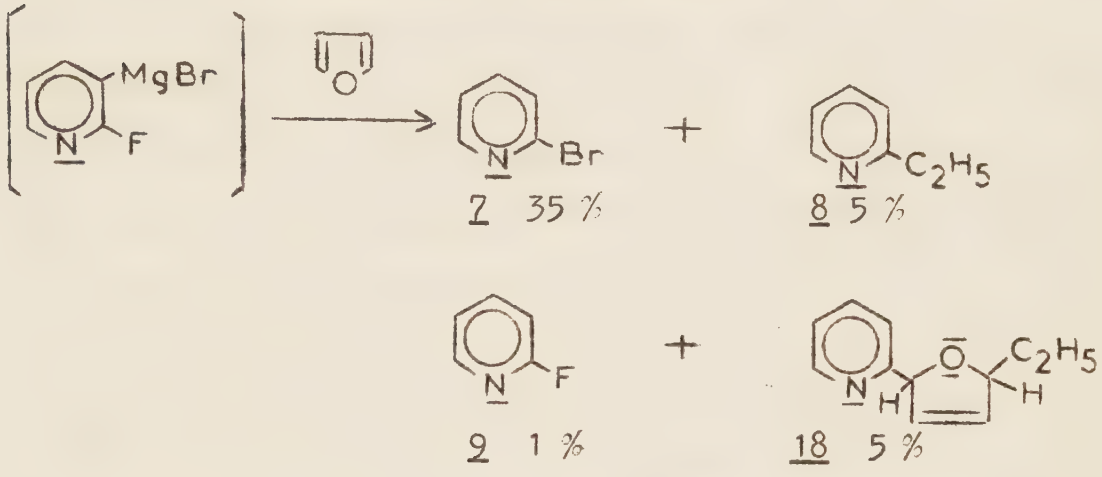
16

Par contre,l'utilisation de la pentanone-3,qui élimine l'interaction de la cétone avec elle même,nous a permis d'isoler la bromo-2 (diéthyl-hydroxyméthyl)-3 pyridine 17 à côté des composés 7 ,8 et 9.

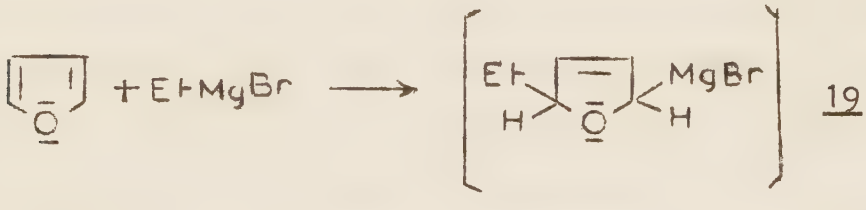


III/ Action du furanne :

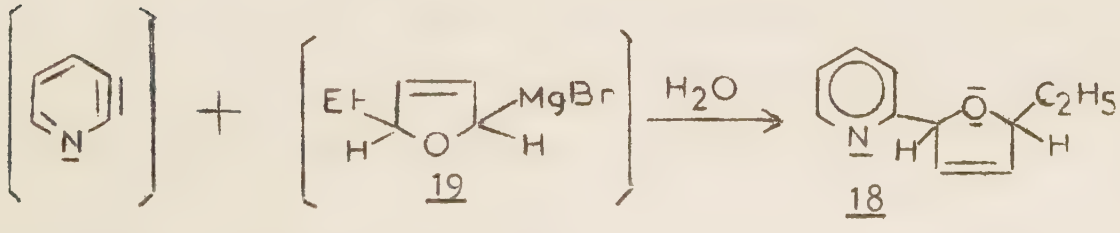
Il semble donc bien que le pyridyne-2,3 se forme.Nous avons alors tenté de la faire réagir avec le furanne selon une réaction de Diels-Alder.L'expérience nous a conduits aux résultats suivants :



L' (éthyl-5 dihydro-2,5 furyl-2)-2 pyridine 18 n'est pas le composé escompté : il est possible d'envisager pour sa formation la première étape suivante :



Ce type d'addition en 2-5 sur le furanne est décrit par ELMING (34).La réaction se termine alors par addition de ce magnésien 19 sur la pyridyne-2,3 :

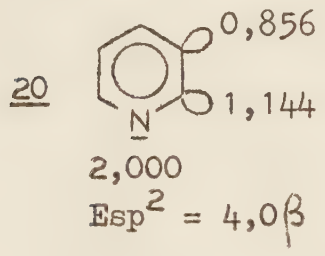


Aucun autre diène n'a donné de résultat satisfaisant.

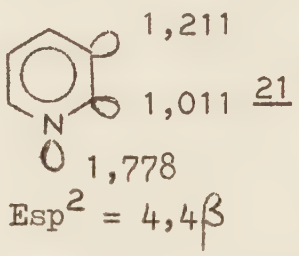
IV/ Conclusion :

Ainsi,l'impossibilité de provoquer la réaction de Diels-Alder s'explique par la trop grande réactivité du milieu réactionnel : la pyridyne-2,3 disparait dans les conditions de sa propre apparition !

Néanmoins,tout ce travail n'est pas négatif : nous mettons en évidence l'orientation de l'addition d'un composé dipolaire sur la pyridyne-2,3 et ceci présente un certain intèrêt.En effet,celle-ci peut exister sous les deux états d'hybridation suivants :



20 $Esp^2 = 4,0\beta$



21 $Esp^2 = 4,4\beta$

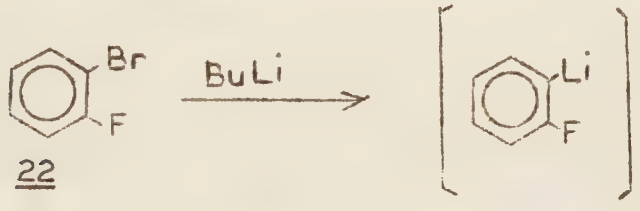
Nos différents dérivés laissent apparaitre une charge négative sur le sommet 3.Ainsi,le diagramme 21 est probablement plus près de la réalité que le diagramme 20 et la structure correspondante est la plus stable d' après les calculs de JONES et BEVERIDGE (10).

Ainsi,bien que ne conduisant pas au résultat recherché,c'est à dire à une réaction de Diels-Alder avec la pyridyne-2,3 ,l'étude de l'organo-magnésien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 aboutit à d'intéressantes confirmations relatives à la prédominance de la formation d'une pyridyne-2,3 hybridée selon 21 .

F O R M A T I O N D E L ' H E T A R Y N E A P A R T I R D U L I T H I E N

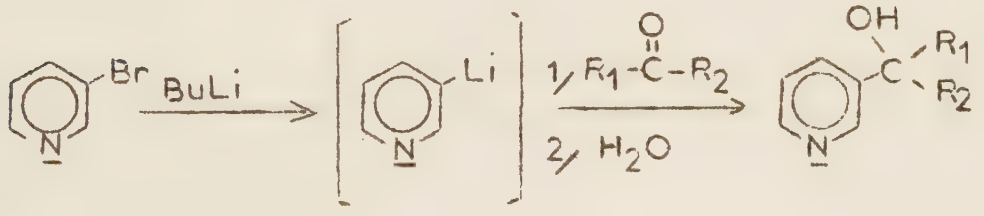
I/ Préparation :

Les conditions de l'échange,à l'aide du butyllithium,entre le brome du bromo-1 fluoro-2 benzène 22 et le lithium de l'organo-métallique sont connues depuis les travaux de GILMAN et GORSICH (35)(36). Il s'effectue en moins de cinq minutes à une température inférieure à -60°C,avec un excellent rendement :



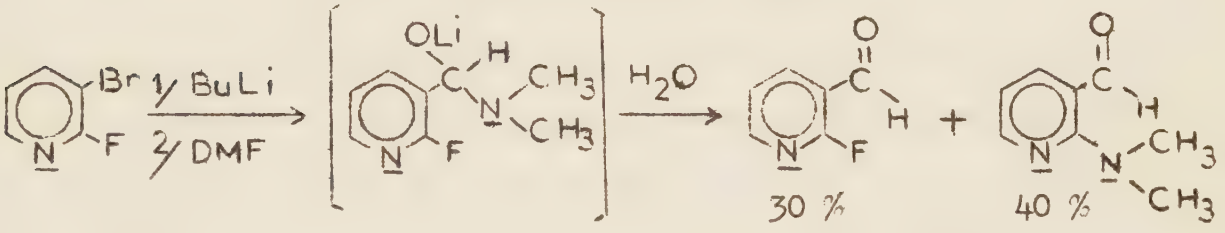
22

Des essais similaires,déjà cités,ont été tentés avec succès à basse température sur des polyhalogèno-pyridines par COOK,BERRY et WAKEFIELD (21)(22)(23).La substitution du brome de la bromo-3 pyridine a été précisée par les expériences de GILMAN et SPATZ (37) :

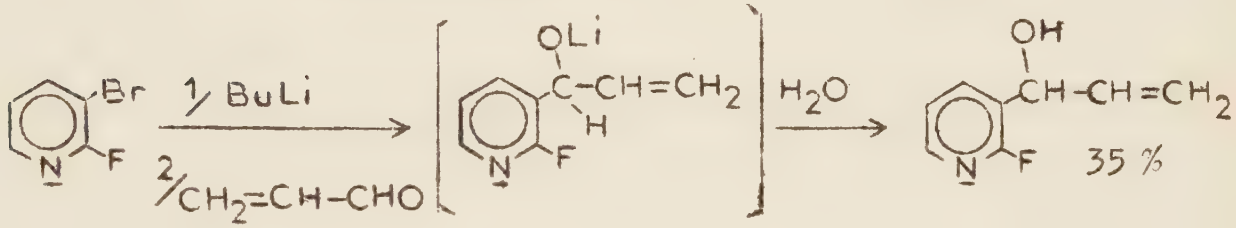


C'est dans des conditions analogues que nous avons préparé le dérivé lithié de la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 .Le lithien a d'abord été formé en laissant réagir pendant 5 minutes à -60° C dans l'éther un équivalent de butyllithium.Dans ces conditions,il a été possible de mettre en évidence le dérivé lithié de 5 par ses produits de réaction avec :

-le diméthylformamide (DMF)



-l'acroléine



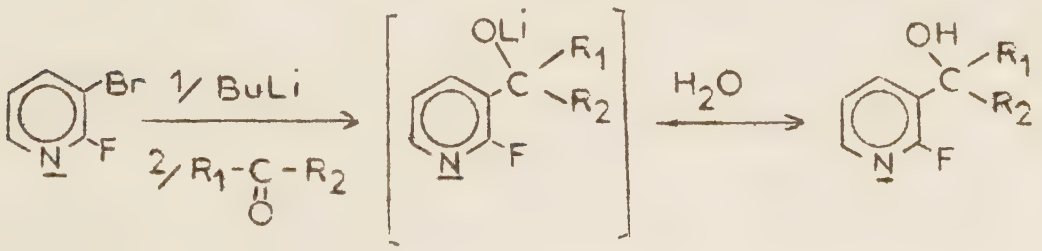
-diverses cétones et aldéhyde

acétone $R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$ R = 70 %

butanone $R_1 = CH_3$ $R_2 = C_2H_5$ R = 65 %

butanal $R_1 = H$ $R_2 = C_3H_7$ R = 60 %

pentanone-3 $R_1 = C_2H_5$ $R_2 = C_2H_5$ R = 60 %



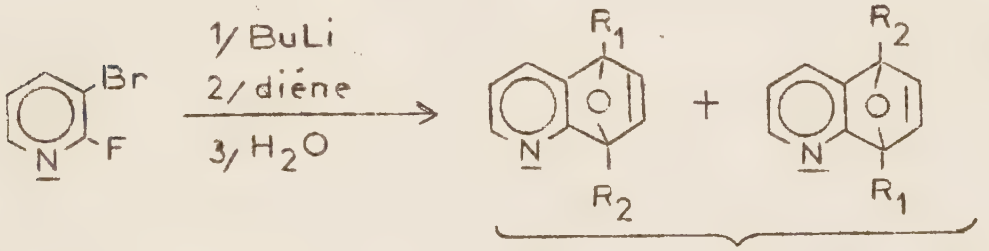
II/ Synthèse des adduits dans l'éther :

L'utilisation du lithien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 formé dans l'éther nous a permis d'obtenir des adduits par réaction de Diels-Alder avec les dienes hétérocycliques suivants :

furanne,méthyl-2 furanne (sylvanne),éthyl-2 furanne,diméthyl-2,5 furanne et N méthyl pyrrole.

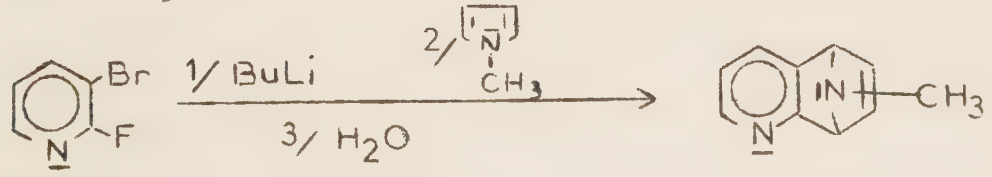
Ces adduits sont obtenus par addition au lithien à - 60° C du diène en 5 minutes,puis réchauffement à + 20° C du mélange réactionnel en 10 minutes.La durée de formation du lithien à - 60° C avant l'introduction du diène a une importance déterminante sur la nature de l'adduit obtenu :

-lorsque la durée de formation de celui ci est de 5 minutes,nous obtenons les adduits en -2,3 de type A suivants :



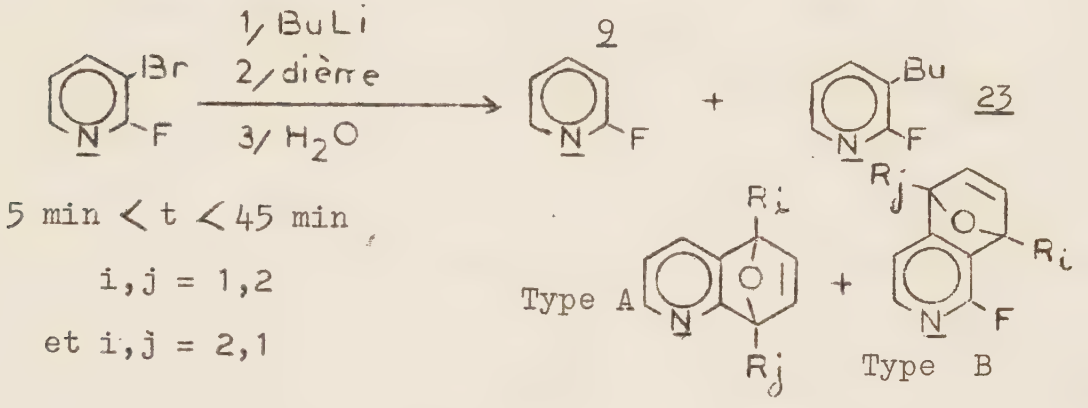
R_1 = H,CH_3,C_2H_5 et R_2 = H Type A Rendement 10 %

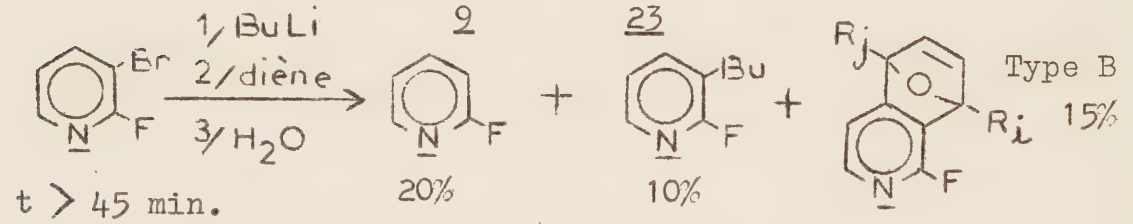
R_1 = R_2 = CH_3

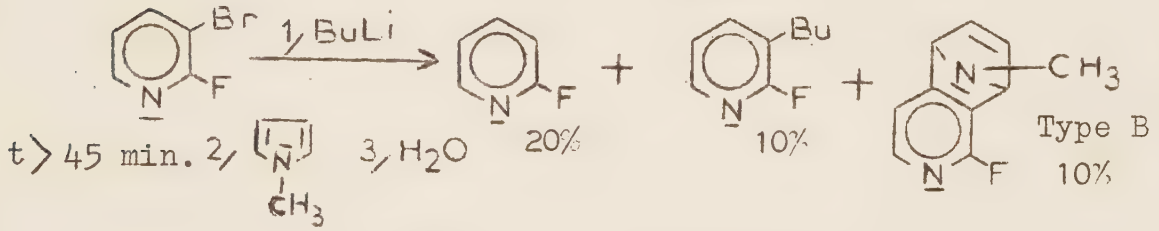


Rend. ± 5%

-lorsque la durée de formation est augmentée, nous observons l'apparition concurrente d'un adduit en -3,4 de type B.Cet adduit est obtenu seul pour un temps supérieur à 45 minutes.





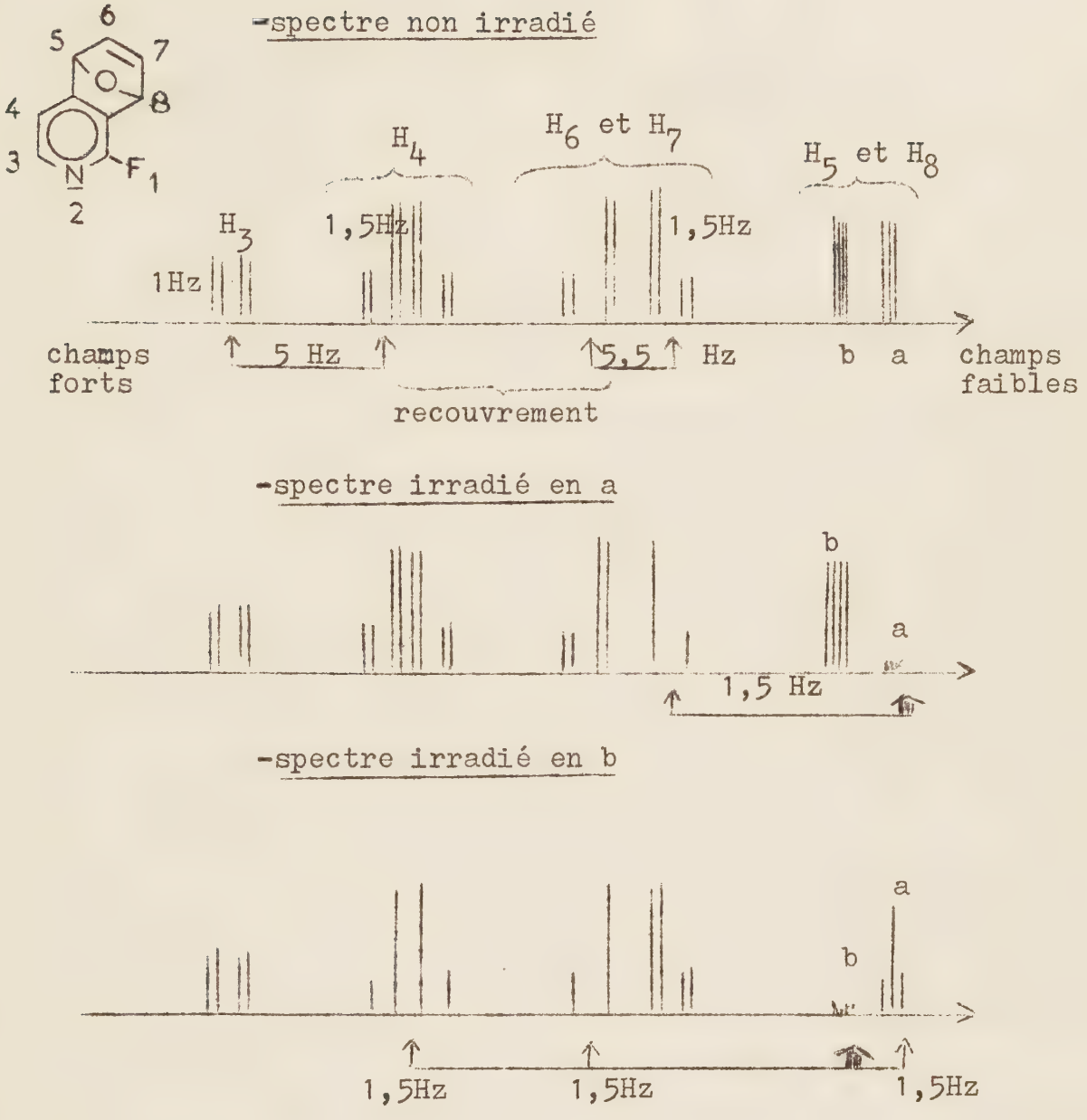


Les rendements obtenus en adduits sont faibles : toutes ces réactions s'accompagnent de la formation en quantité plus ou moins abondante d'une poudre brune isolée par filtration après hydrolyse.L'insolubilité de ce produit,son point de fusion peu net avec décomposition font penser qu'il s'agit de polymères: leur structure n'ont pu être précisée.

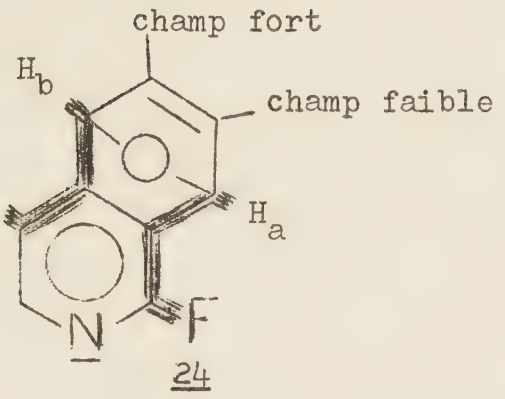
III/ Identification des adduits :

Les faibles quantités de produits isolés ont rendu l'identification des adduits isomères délicate.Une séparation,même par chromatographie,n'a pas été possible en raison des faibles différences physiques existant entre eux.

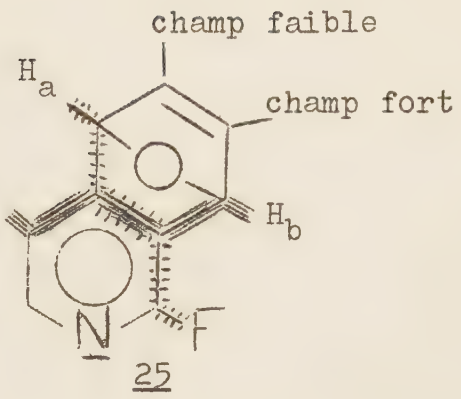
L'identification des isomères des adduits en-3,4 de type B,est possible par une étude détaillée des couplages spin-spin du spectre de RMN du mélange.
La technique de découplage par irradiation à l'aide d'une radio-fréquence accordée sur la fréquence de résonance du proton à étudier est utilisée.Le spectre de la dihydro-5,8 fluoro-1 endoxyde-5,8 isoquinoléine se présente ainsi :



Nous en déduisons les attributions et couplages suivants :



24

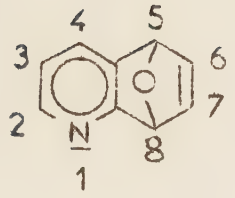


25

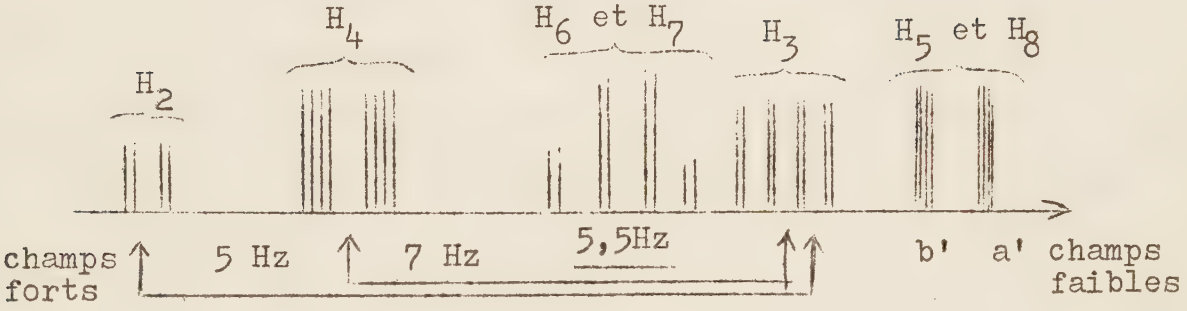
Les travaux de J. STERNHELLE (38)(39)(40)(41) permettent de penser que les couplages "trans-trans" de la structure 25 sont beaucoup plus probables que les couplages benzyliques ortho de la structure 24. Nous avons donc adopté la forme 25 et attribué respectivement aux signaux a et b les protons H_5 et H_8. Cette détermination permet alors d'identifier, par comparaison, les isomères substitués en 5 ou 8. L'intégration des protons en 8 ou 5 nous donne les pourcentages respectifs des deux isomères dans leur mélange.

L'identification des adduits en -2,3 a d'abord été faite par l'étude analogue du spectre de RMN de la dihydro-5,8 endoxyde-5,8 quinoléine, puis par voie chimique.

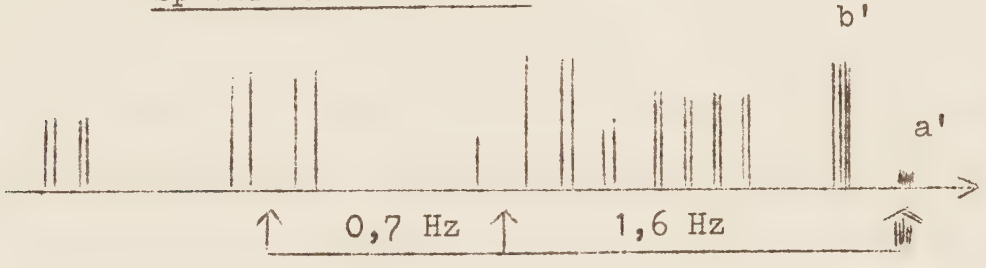
Les spectres de RMN de cet adduit se présentent comme suit, la technique par irradiation étant encore utilisée.



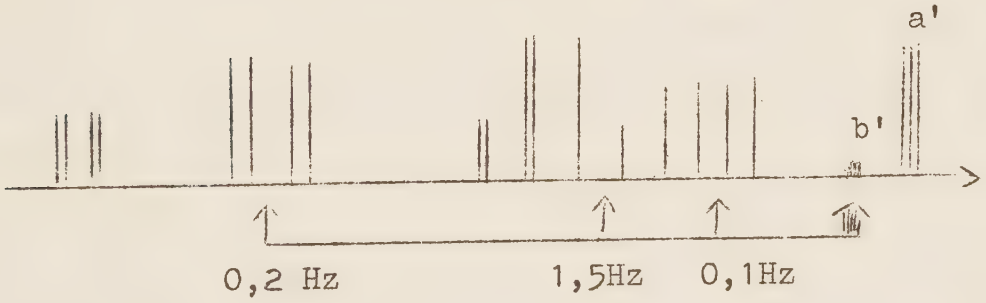
-spectre non irradié



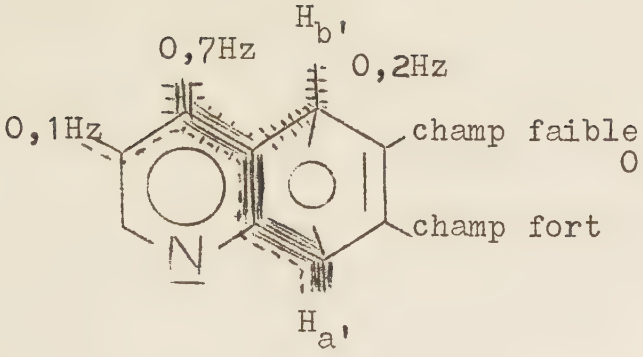
-spectre irradié en a'



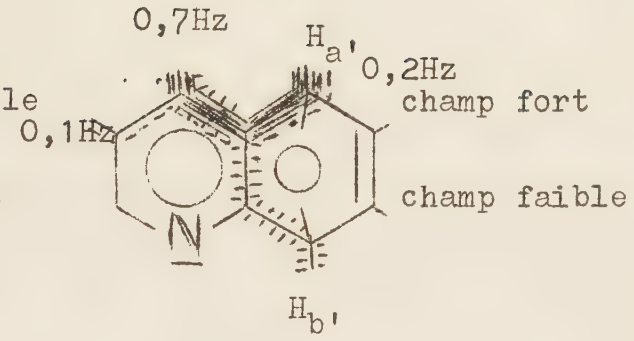
-spectre irradié en b'



Nous devons choisir entre les deux structures 26 et 27



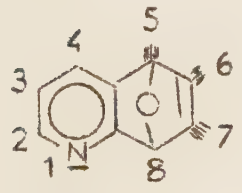
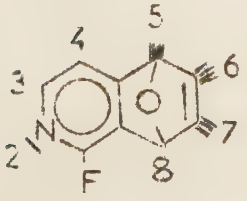
26



27

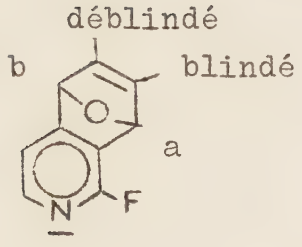
Nous pouvons conclure ici en considérant l'ordre de grandeur des couplages en fonction de leur type : le couplage trans-trans est supérieur au couplage benzylique ortho (38).C'est la structure 26 qu'il faut donc retenir.De plus, nous remarquons un couplage très fin de 0,1 Hz entre $H_{a'}$ et H_3.Avec 26,c'est un couplage benzylique para,27 en ferait un couplage benzylique méta,ce qui est improbable.

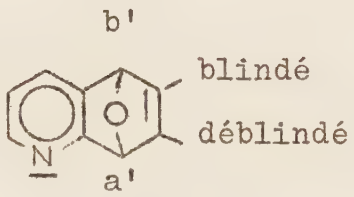
Par ailleurs,la comparaison des spectres de RMN de ces deux types A et B d'adduits avec le furanne conduit à d'interessantes confirmations du choix des structures 25 et 26 .Nous remarquons,en effet,que le proton 5 de l'adduit en -3,4 et le proton 5 de l'adduit en -2,3 ont sensiblement ,à proiri,le même environnement magnétique.Le blindage de ces protons doit donc être le même et les signaux correspondants doivent se chevaucher.Cela est bien vérifié avec les attributions choisies :

	H_5	H_6	H_7
 adduit type A	5,75 ppm	blindé/7,05	déblindé/7,05
 adduit type B	5,75 ppm	blindé/7,05	déblindé/7,05

Parmi les quatres interprétations possibles des deux spectres d'adduits A ou B,celle qui a été retenue est la seule mettant en évidence les similitudes des protons 5,6 et 7.

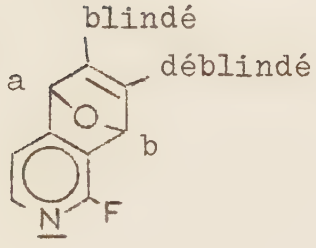
-1er choix possible

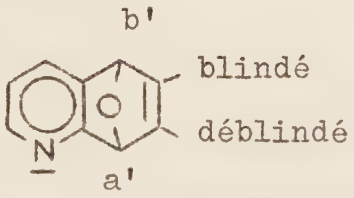




b ≠ b'
blindages discordants

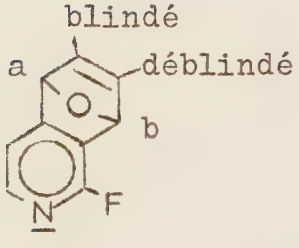
-2eme choix possible

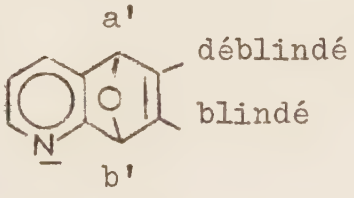




a = b' = 5,75
blindages concordants

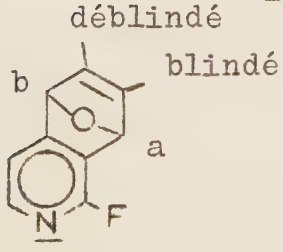
-3eme choix possible

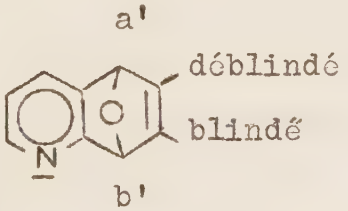




a ≠ a' (influence N)
blindages discordants

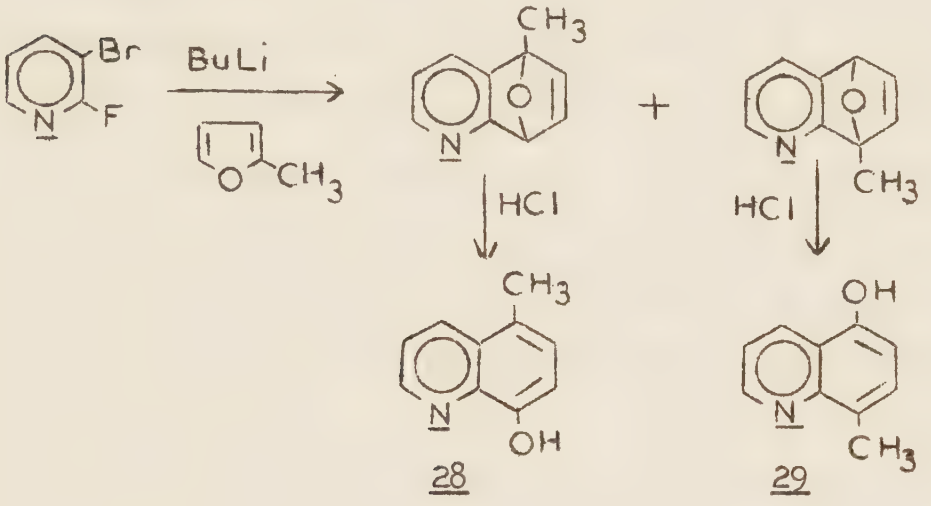
-4eme choix possible



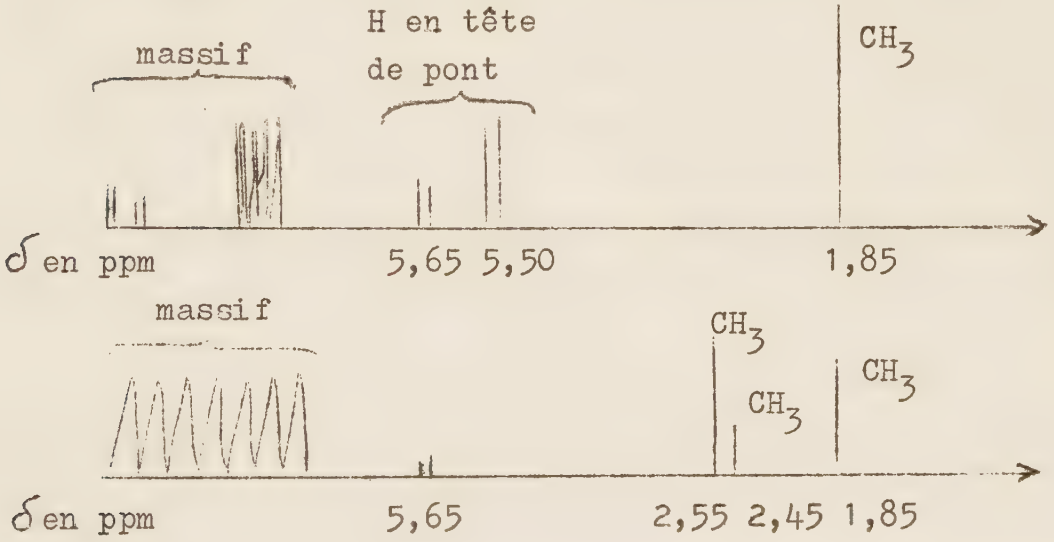


a' = 5,55 b = 5,95
blindages concordants
mais a' ≠ b

Nous avons pu,en outre,confirmer la structure des adduits en -2,3 par voie chimique.Pour ce faire,nous avons hydrolysé en milieu chlorhydrique dilué le mélange d'isomères obtenu par action du sylvanne :



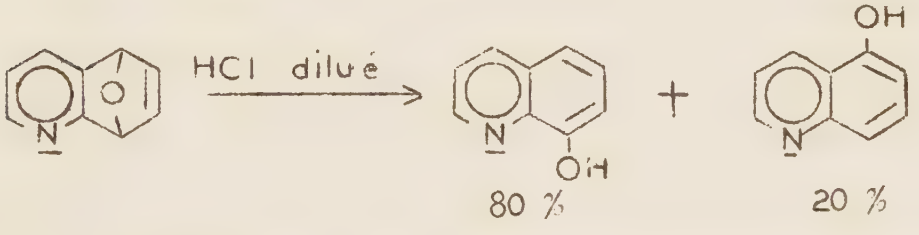
Le spectre de RMN du mélange des isomères avant et après hydrolyse montre la disparition du proton en tête de pont correspondant à l'isomère prépondérant :



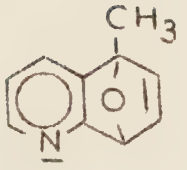
Il apparait deux nouveaux signaux pour les méthyles correspondant aux deux produits d'ouverture 28 et 29.Il est facile de les attribuer : le pic à 2,55 ppm,majoritaire,

correspond nécessairement à la disparition totale de l'isomère majoritaire.Le méthyle à 2,55 ppm est lié au proton à 5,5 ppm ; le méthyle à 2,45 ppm au proton à 5,65 ppm.Or,les deux isomères ouverts sont facilement séparables par chromatographie préparative en phase gazeuse.De plus,le spectre de RMN de la méthyl-5 hydroxy-8 quinoléine 28 est connu (42) : il correspond à celui de l'isomère majoritaire.Cette identification est confirmée par son point de fusion égal à 126° C.L'hydroxy-5 méthyl-8 quinoléine 29 fond à une température très différente : 240-244° C (43).

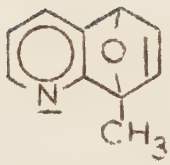
Une nouvelle confirmation chimique est donnée par l'étude de l'ouverture de la dihydro-5,8 endoxyde-5,8 quinoléine provoquée grace à l'action de l'acide chlorhydrique dilué.Nous avons séparé par chromatographie les deux hydroxyquinoléines dont l'identification est aisée par comparaison de leurs spectres de RMN et d'IR avec ceux d'échantillons authentiques.



La plus grande facilité d'ouverture en hydroxy-8 quinoléine correspond bien à ce qui s'observe avec les dérivés méthylés.Nos attributions nous donnent en effet :



proton 8 à 5,50 ppm
ouverture totale



proton 5 à 5,65 ppm
ouverture partielle

Les méthodes physique et chimique nous conduisent donc aux mêmes structures : l'identification des isomères obtenus est ainsi faite sans aucune ambiguïté.

IV/ Utilisation du tétrahydrofuranne (THF) :

Les faibles rendements en adduits dans l'éther nous ont fait penser que l'insolubilité de l'organo-lithien dans de telles conditions ne favorisait par la réaction escomptée.C'est pourquoi nous avons essayé d'utiliser un meilleur solvant : le THF .

L'organo-lithien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 préparé dans le THF est parfaitement soluble à - 60° C, mais les réactions qu'il engendre sont des plus complexes : il a été possible de mettre en évidence plusieurs types de résultats selon les conditions expérimentales utilisées.

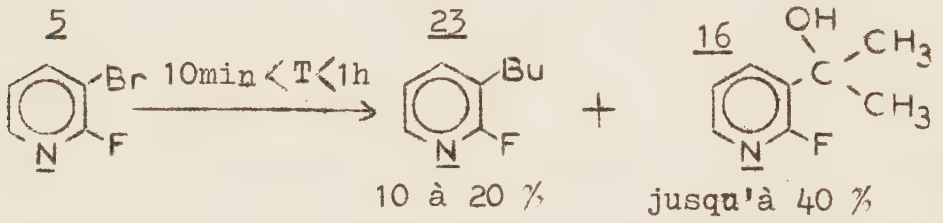
Les deux protocoles suivants ont été mis en oeuvre au cours de l'étude de l'action de l'acétone et de l'eau lourde sur le lithien :

-Procédé 1 : le lithien,formé mole à mole à - 60° C,est maintenu à cette température pendant un temps T plus ou moins long avant l'introduction du réactif.Le mélange réactionnel est ensuite réchauffé.

-Procédé 2 : le lithien est formé à raison d'une demi-mole de butyllithium pour une mole de fluoro-2 bromo-3 pyridine en 5 minutes à - 60° C.Il est ensuite maintenu 15 minutes à -40° C,ce qui provoque l'apparition d'une teinte brune,avant l'introduction du réactif,puis le réchauffement.

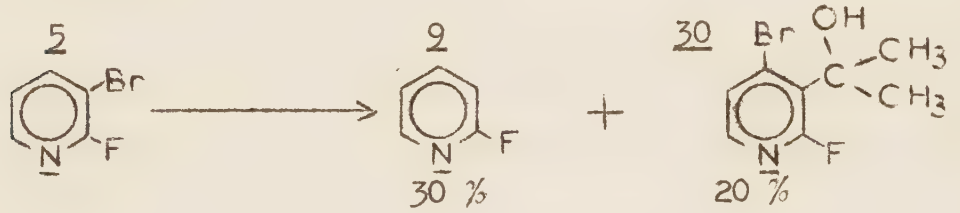
L'action de l'acétone donne :

Procédé 1 :



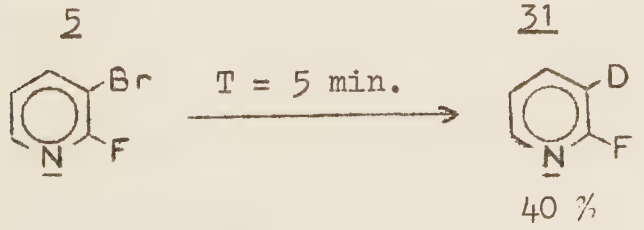
La quantité de fluoro-2 butyl-3 pyridine 23 augmente avec la durée précédent l'introduction du réactif.

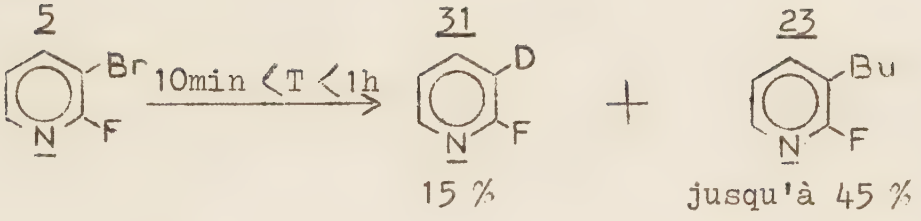
Procédé 2 :



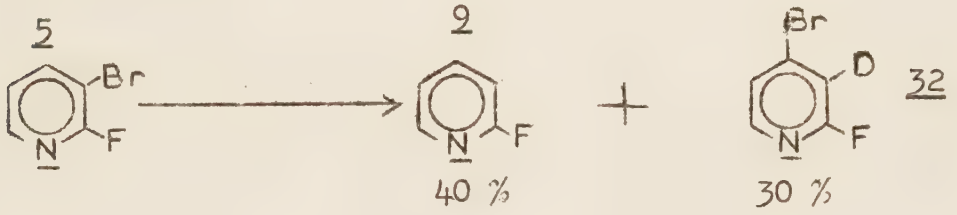
L'action de l'eau lourde donne :

Procédé 1 :





Procédé 2 :



Cette dernière réaction est très remarquable car elle conduit à la fluoro-2 pyridine 9 non deutériée malgré une hydrolyse à l'eau lourde ! De plus,nous constatons sur les composés 30 et 32 une migration du brome du sommet 3 en position 4.

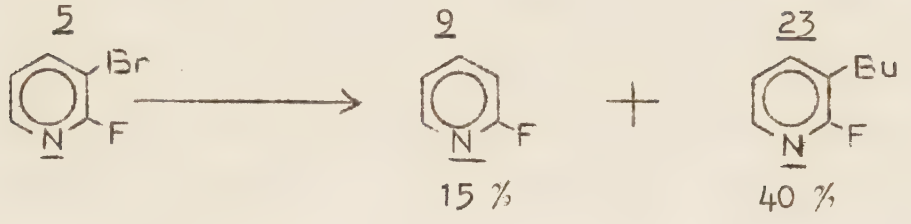
Les deux protocoles suivants ont été mis en oeuvre pour étudier l'action du furanne et des autres diènes sur le lithien :

Procédé 1': le lithien est formé par l'addition mole à mole du butyllithiem à - 60° C et maintenu 30 minutes a cette température;puis le diène est ajouté avant le réchauffement du mélange réactionnel.

Procédé 2': le lithien est formé mole à mole à - 60° C en 5 minutes puis réchauffé pendant 15 minutes vers -40° C avant que le diène soit ajouté.

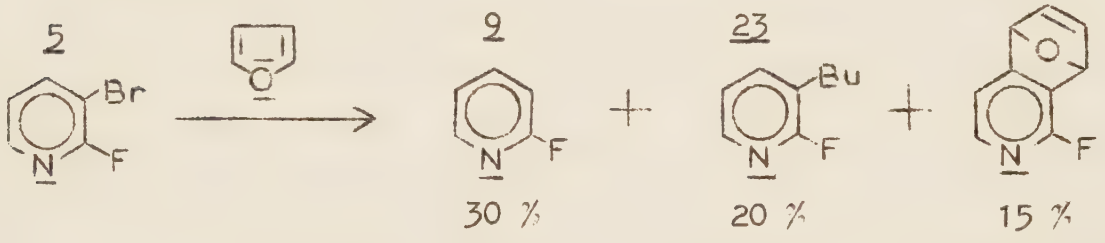
Nous obtenons ainsi :

Procédé 1' :



Procédé 2' :

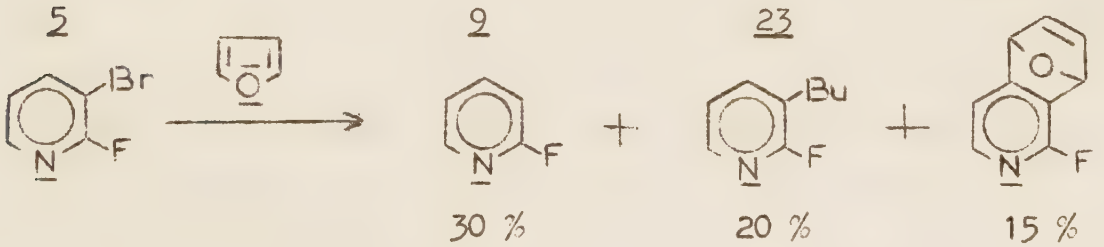
Type B



Un autre procédé 3' a également été employé pour obtenir le lithien : il consiste à le former à - 60° C dans l'éther où il est insoluble,puis à le filtrer rapidement et à le dissoudre dans le THF vers - 40° C.Nous pensions éliminer ainsi le bromure de butyle régénéré lors de la synthèse du lithien.Il n'en a rien été;nous avons obtenu les mêmes résultats que dans le procédé 2' par action du furanne et de ses dérivés :

Procédé 3' :

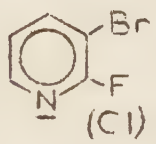
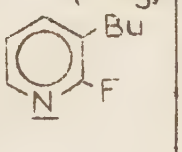
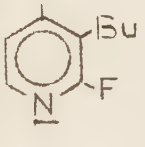
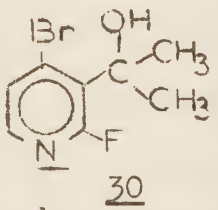
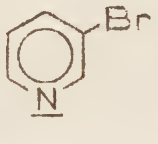
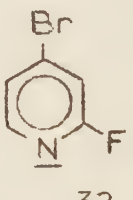
Type B



V/ Identification des composés 30 et 32 :

Il est du plus grand intérêt de bien s'assurer de la nature des composés 30 et 32 dans lesquels le brome migre en position 4,pour la suite de l'exposé.Ces propositions de structure découlent d'une étude de leur spectre de RMN et de considérations chimiques :

Nous avons comparé les spectres de RMN des composés 30 et 32 avec ceux de produits analogues dont certains ont été obtenus de façon originale (composés c et b') :

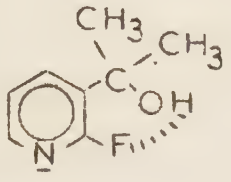
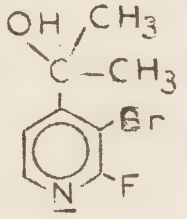
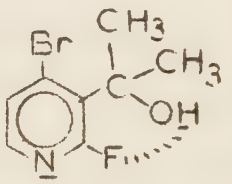
Effet du Br	 a	 b	 c	 d 30	 e	 f 32
H_5	7,15	7,15(7,10)	7,30	7,40	7,10	7,40
H_4	7,90	7,40(7,60)			7,70	
H_2					8,70	
H_6					8,50	

Nous constatons que les protons sur les sommets 2,4,5 sont plus déblindés lorsqu'ils sont en ortho d'un brome que lorsqu'ils sont en ortho d'un substituant aliphatique.Nous pouvons évaluer ces effets à :

H_2 : 0,2 ppm comparaison H_2 et H_6 de e

H_4 : 0,2 à 0,4 ppm comparaison de a et e / b

H_5 : 0,15 à 0,3 ppm comparaison de c,d,f/ a,b,e.

effet de F vis à vis de OH	 a' 16	 b'	 c' 30
OH	4,20	2,90	3,80
H_5	7,15	7,60	7,40
H_4	8,15		

Nous mettons en évidence par le tableau ci-dessus un déblindage de 2 ppm environ de l'hydroxyle lorsque ce dernier est chélaté par le fluor : comparaison de a',c'/b'.

De plus,nous confirmons l'évaluation de 0,15 à 0,3 ppm du déblindage du proton en 5 dû au brome voisin : comparaison de c' / a'.

Nous estimons en outre à 0,45 ppm le déblindage du proton en 5 (comparaison b' / a',a,b) et à 0,65 ppm du proton en 4 (comparaison a' / b) dû au groupement diméthyl-hydroxyméthyle situé en ortho de ces positions.

La cohérence de tous ces déblindages rend très probable la validité des structures affirmées.

Une preuve chimique nous a confirmé cette probabilité.L'obtention de bromo-4 deutério-3 fluoro-2 pyridine 32 par hydrolyse à l'eau lourde au cours de l'utilisation du procédé 2 est indiscutable : la même hydrolyse effectuée par l'eau ordinaire nous

conduit à la bromo-4 fluoro-2 pyridine dont le spectre de RMN démontre sans conteste la structure.

Il est alors normal de penser,dans ces mêmes conditions,que l'action de l'acétone permette de greffer le groupement diméthyl-hydroxyméthyle à la place du deutérium,c'est à dire sur le sommet 3.

Les composés 30 et 32 ont donc bien la structure annoncée : le brome est réelement en position 4.

I N T E R P R E T A T I O N

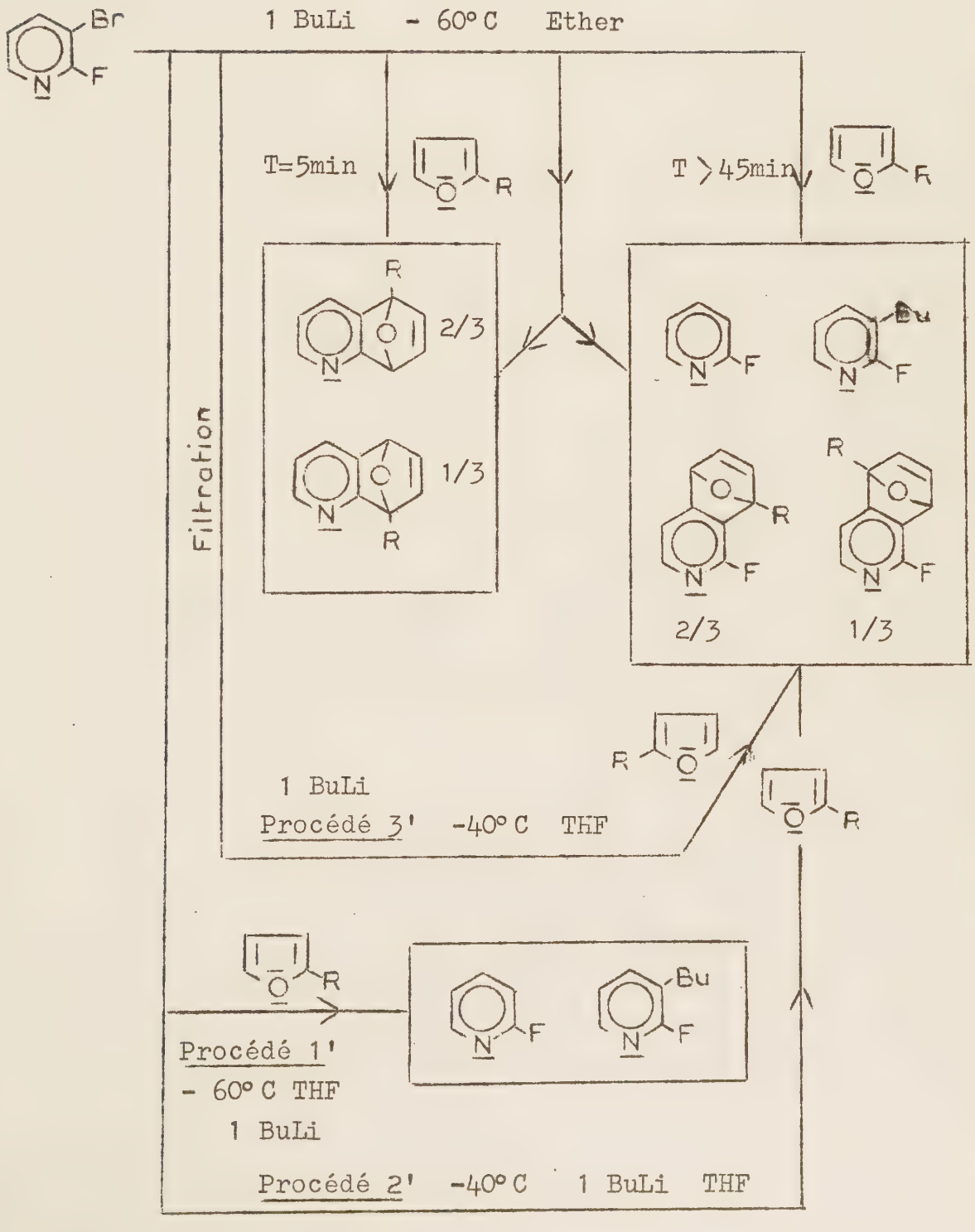
D E S

R E S U L T A T S

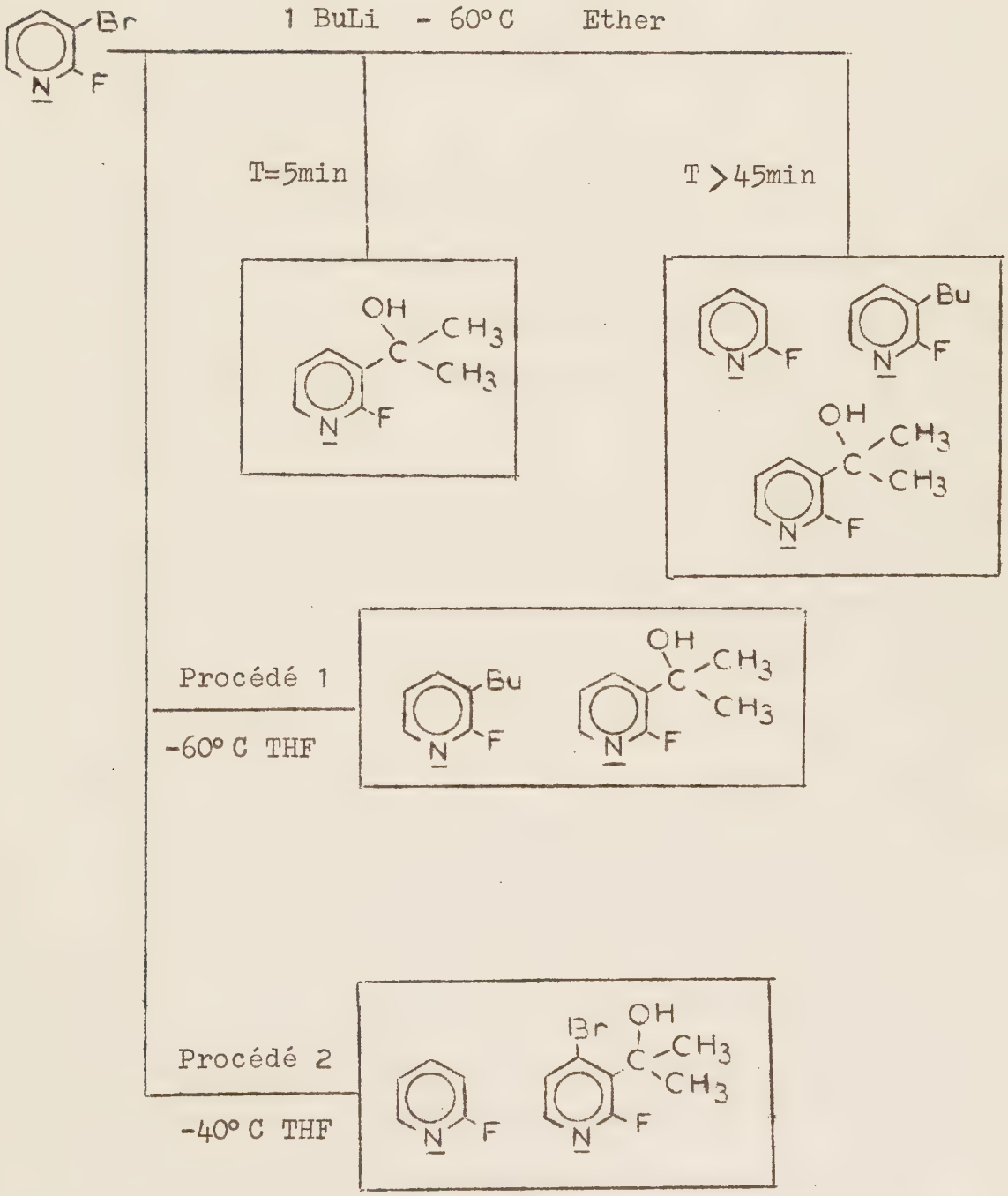
I/ Récapitulation :

Avant d'entreprendre l'explication de tous les résultats obtenus,il semble utile de les résumer dans les tableaux synoptiques suivants :

ACTION DES DIENES



ACTION DE L'ACETONE



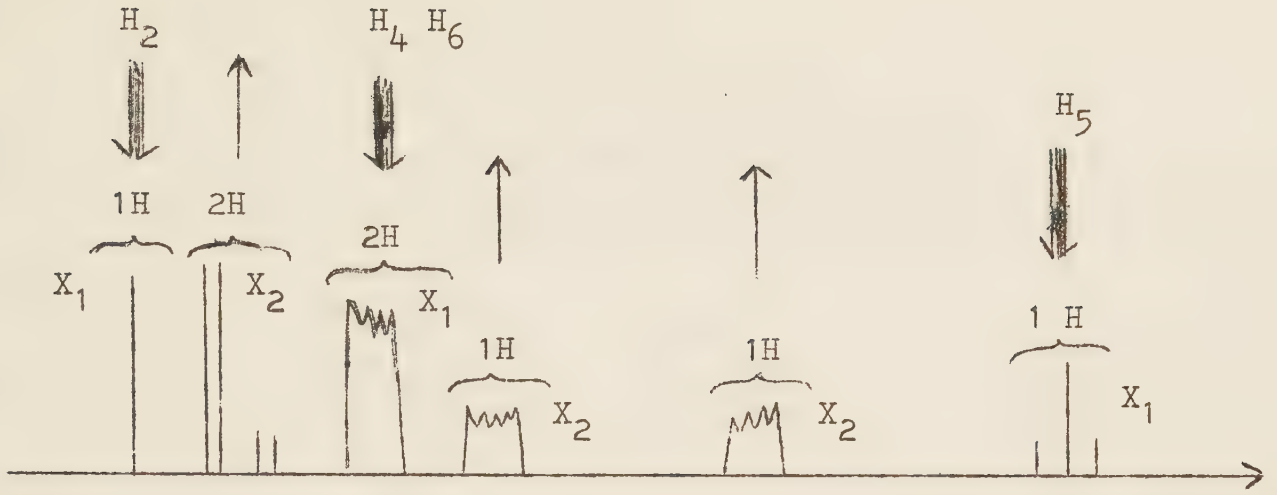
II/ Spectres de RMN à basse température : structure du lithien

Des résultats expérimentaux ci dessus, il convient de remarquer plusieurs faits surprenants :

-l'adduit est différant selon que,dans l'éther, le diène est introduit 5 minutes ou 45 minutes après l'addition du butyllithium à la fluoro-2 bromo-3 pyridine.

-dans le THF,le résultat de l'action d'un réactif est différent suivant la manière d'opérer : avec 1 équivalent de butyllithium à - 60° C (Procédé 1) ou avec 1/2 équivalent à - 40° C (Procédé 2).On peut ainsi obtenir un composé non deutérié par hydrolyse du lithien à l'eau lourde !

De tels résultats ne peuvent s'interpréter que si le lithien formé dans l'éther ou le THF subit une transformation en fonction du temps et des conditions expérimentales.Afin d'éclaircir ces phénomènes surprenants,nous avons pensé étudier l'évolution à basse température du lithien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine dans le THF par RMN.Malheureusement,les spectres ainsi réalisés,s'ils montrent une certaine évolution générale, sont,à cause des couplages introduits par le fluor,trop complexes pour pouvoir être entièrement analysés.C'est pourquoi le phénomène a été étudié avec la bromo-3 pyridine : l'évolution globale analogue des spectres rend très plausible sur ce produit un mécanisme identique.Nous observons ainsi :



1 mole/litre de BuLi pour
1mole/litre de bromo-3 pyridine
dans le THF vers -40° C

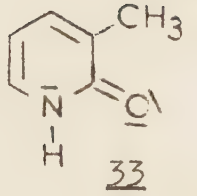
L'évolution dans le temps permet de distinguer deux spectres différents.Le spectre X_1 dont l'amplitude des signaux diminue progressivement,disparait instantanément à l'hydrolyse au profit d'un nouveau spectre facilement attribué à celui de la pyridine.L'autre spectre X_2 dont l'amplitude des signaux augmente reste inchangé après hydrolyse : il est analogue au spectre de la butyl-3 pyridine tracé dans les mêmes conditions de température.

Le spectre X_1 attribué au lithien n'a pas l'aspect d'un spectre de cycle pyridinique ordinaire : le proton H_5 qui,d'une part,est fortement blindé (0,5 ppm) est,par ailleurs dégénéré en un triplet.On rencontre ce genre de phénomène dans trois types de composés déjà décrits :

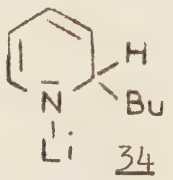
-les formes pyridones 33

-les formes dihydro-1,2 pyridines 34 (44)

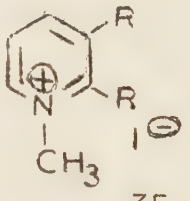
-les sels de pyridinium 35



33

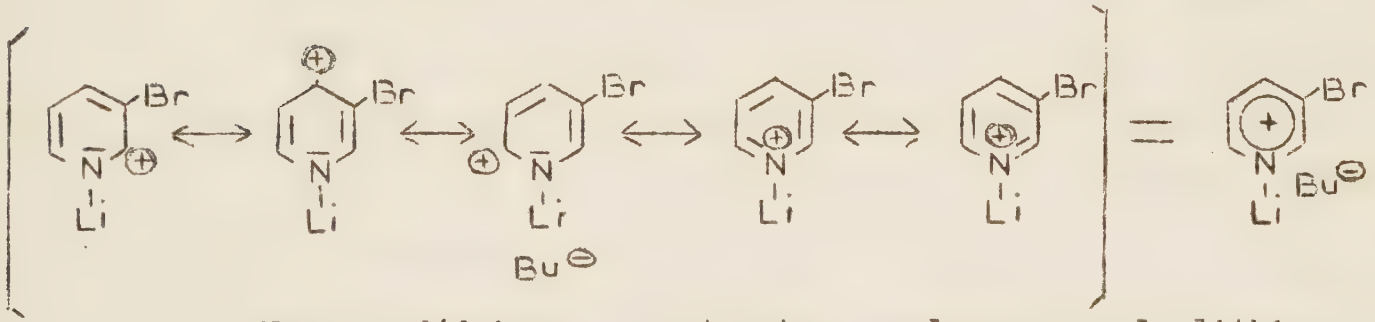


34

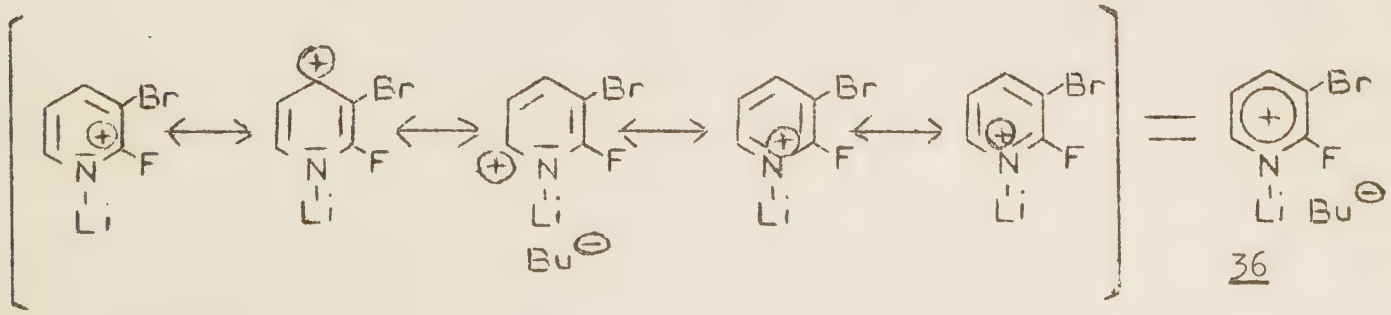


35

La forme pyridone est improbable.La forme dihydro pyridine est plus vraisemblable,mais l'obtention de butyl-3 pyridine par la réaction ainsi suivie en RMN ne la rend possible que si nous supposons,dans une étape ultérieure la migration du groupement butyle du sommet 2 au sommet 3,ce qui est peu probable.Nous ne pouvons donc conserver que la structure sel de pyridinium pour le lithien : c'est pourquoi nous proposons pour X_1 :

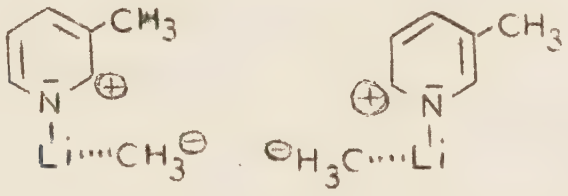


Nous en déduisons une structure analogue pour le lithien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine.

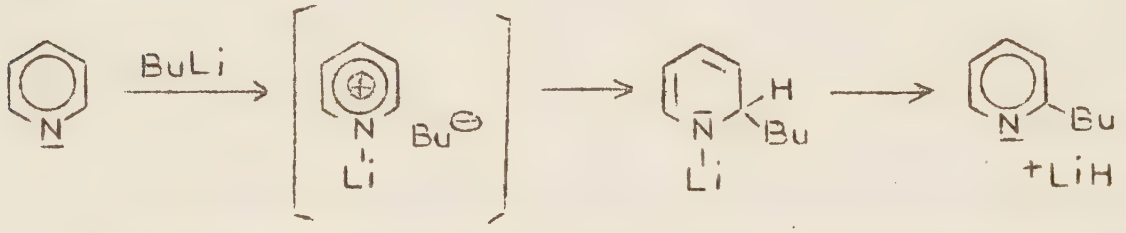


36

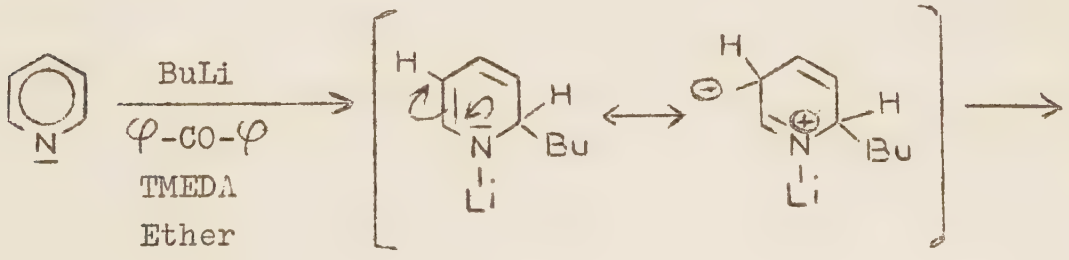
Cette structure est semblable à celle suggérée par ABRAMOVITCH et SAHA (45) :

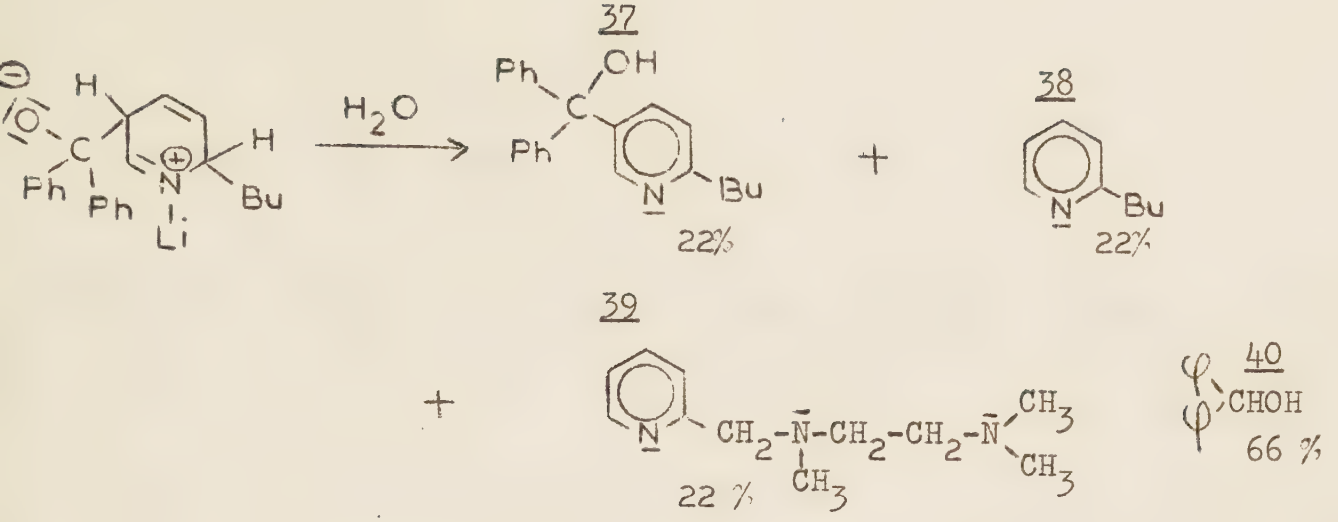


De plus,elle n'est pas incompatible avec les résultats obtenus par action du butyllithium sur la pyridine puisqu'elle est susceptible de constituer une première étape à la S_N qui fixe le butyle en 2 selon (44) :

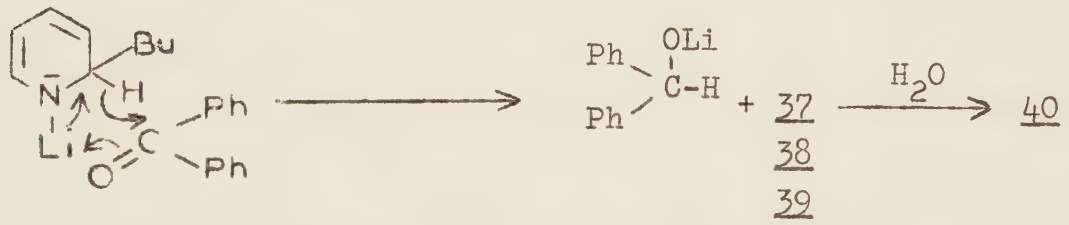


L'action du butyllithium provoquerait la capture de l'ion Li^+ par le doublet libre do l'azote.Ceci est conforme aux conclusions de LEVINE et KADUNCE (46) qui ont cherché à savoir où pouvait se fixer le lithium du butyllithium sur la pyridine.Les mécanismes auxquels ils ont abouti sont les suivants :





La surprenante réduction de la benzophénone pour donner l'alcool 40 s'explique alors comme suit :



Les auteurs décrivent de cette façon la formation de tous les produits obtenus à l'aide d'une hypothèse préalable unique : la liaison N-Li.

III/ Propositions de mécanismes réactionnels :

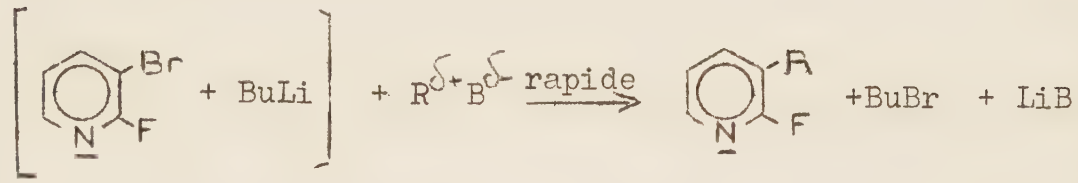
Nous pensons que les procédés 1 et 2 utilisés dans le THF correspondent à trois types fondamentaux de réaction que nous pouvons globalement écrire ainsi :

-Procédé 1

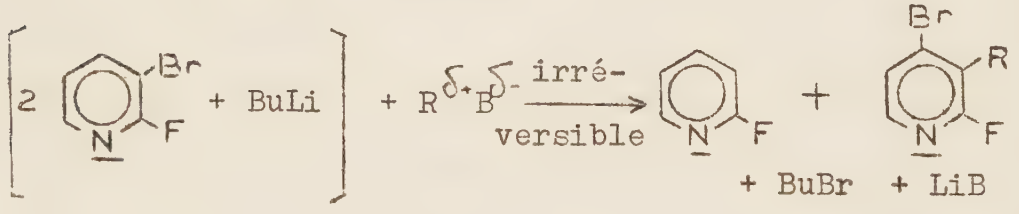
sans réactif

REACTION A

avec réactif $R^{\delta+}B^{\delta-}$ à - 60°C

REACTION B 

-Procédé 2

REACTION C 

Les procédés 2' et 3' ne seraient alors qu'un mélange de ces trois types fondamentaux de réaction.

Les résultats expérimentaux nous conduisent à remarquer que :

-la réaction A est très lente à - 60°C et,par conséquent,la butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 à laquelle elle donne naissance ne peut apparaitre qu'après un temps suffisamment long.

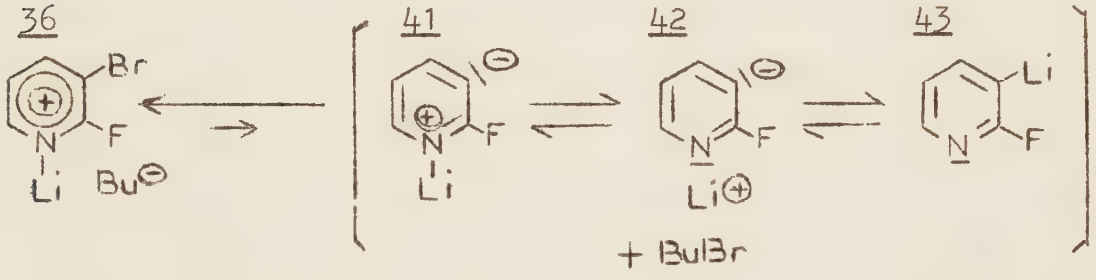
-l'introduction d'un réactif induit immédiatement la réaction B.

-la réaction C n'apparait qu'en milieu suffisamment dilué vers - 40°C.Elle est irréversible.De plus,l'introduc-

tion préalable d'un réactif empèche cette réaction C d' avoir lieu lors du réchauffement.

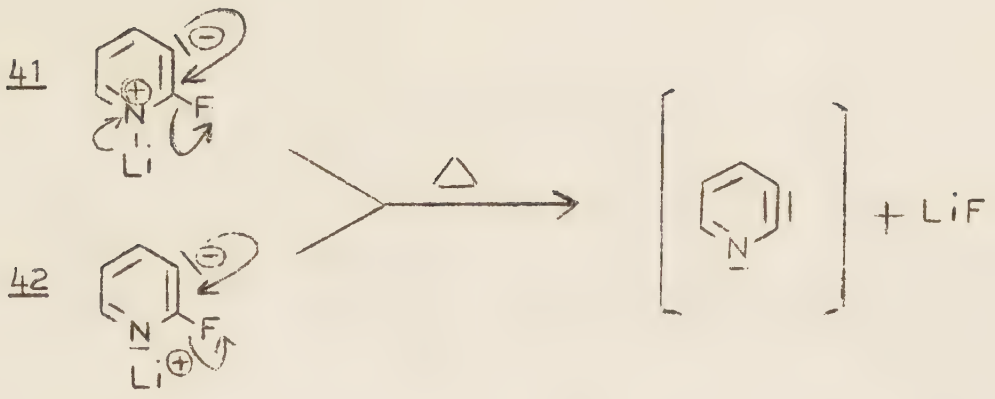
Il nous reste à comprendre par quels mécanismes et pourquoi ces trois types de réaction peuvent apparaitre.Nous partirons de la structure unique que les spectres de RMN tracés à basse température nous ont fait envisager pour le lithien 36 de la fluoro-2 bromo-3 pyridine.

Nous supposons à - 60°C l'existence de l'équilibre:

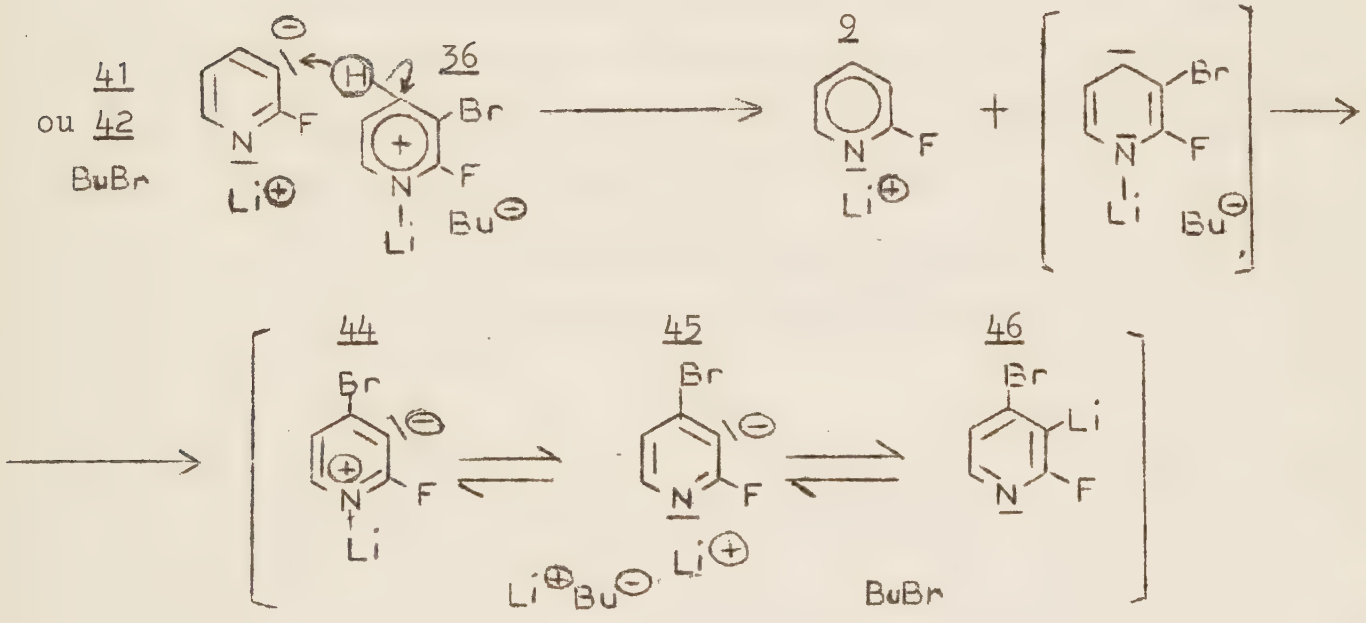


Les formes 41 et 42 sont susceptibles de réagir rapidement avec une cétone,déplaçant l'équilibre vers la droite,selon la réaction B.La réaction A,lente,peut s'effectuer par action de ces mêmes formes avec le bromure de butyle régénéré.Cette réaction A peut également être considérée comme un réarrangement du lithien 36 lui même, sans que l'on puisse distinguer des étapes intermédiaires aussi précises.

La pyridyne-2,3 obtenue dans l'éther serait formée par le départ de l'anion fluorure des formes 41 et 42.Elle apparait en présence d'un diène sous l'action de l'élévation de température selon :

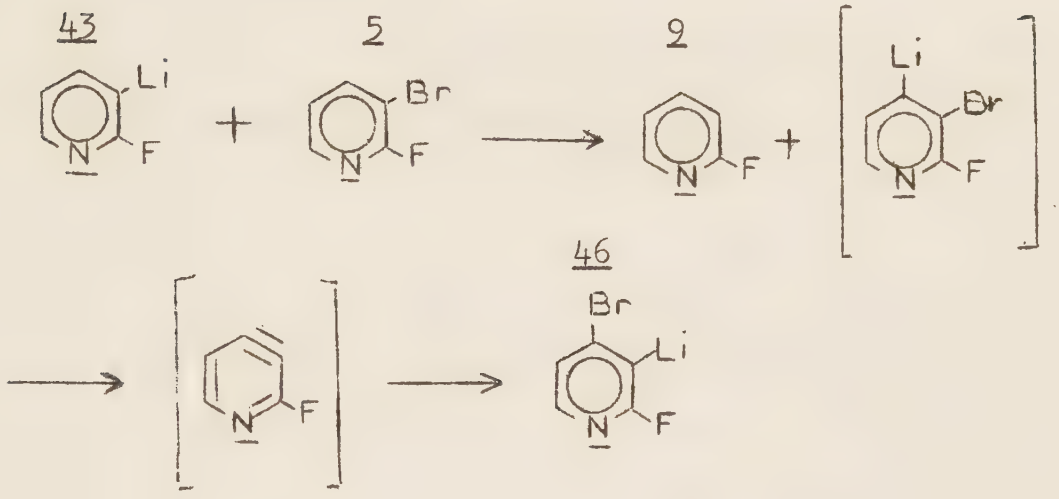


La réaction C met en jeu le sommet 4.Elle s'effectue lentement dans l'éther à - 60°C et rapidement dans le THF à - 40°C.Nous pensons qu'elle résulte de l'interaction entre les formes 41 et 42 avec le lithien sous la forme 36 selon :



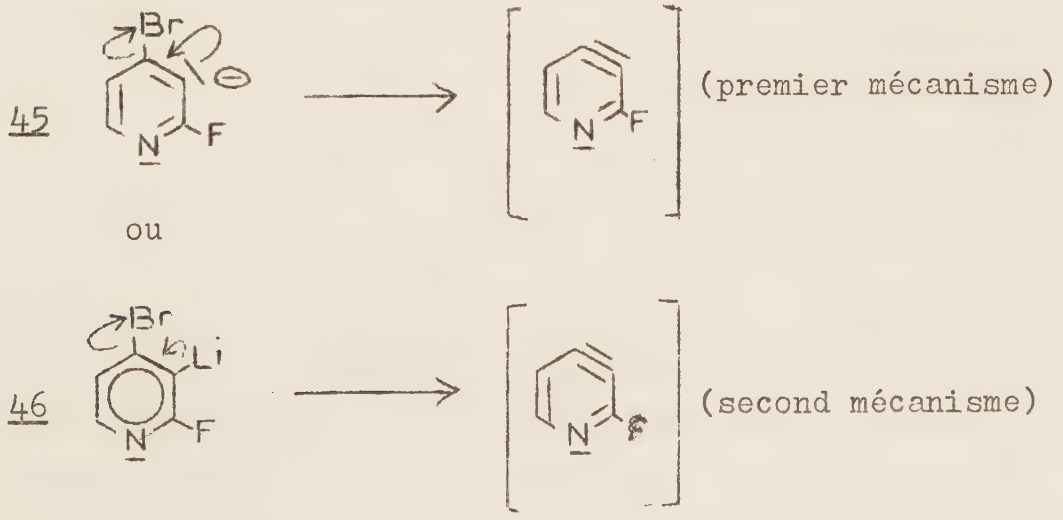
Le passage du brome de la position 3 à la position 4 demeure difficile à expliquer.Peut être ce passage se fait-il par l'intermédiaire d'un pont bromonium ? En tous cas,il régénère une molécule de butyllithium,ce qui permet d'avoir une réaction totale lorsqu'on l'hydrolyse par l'eau lourde avec une demi-mole de butyllithium pour une mole de bromo-3 fluoro-2 pyridine.

Un autre mécanisme peut être suggéré :



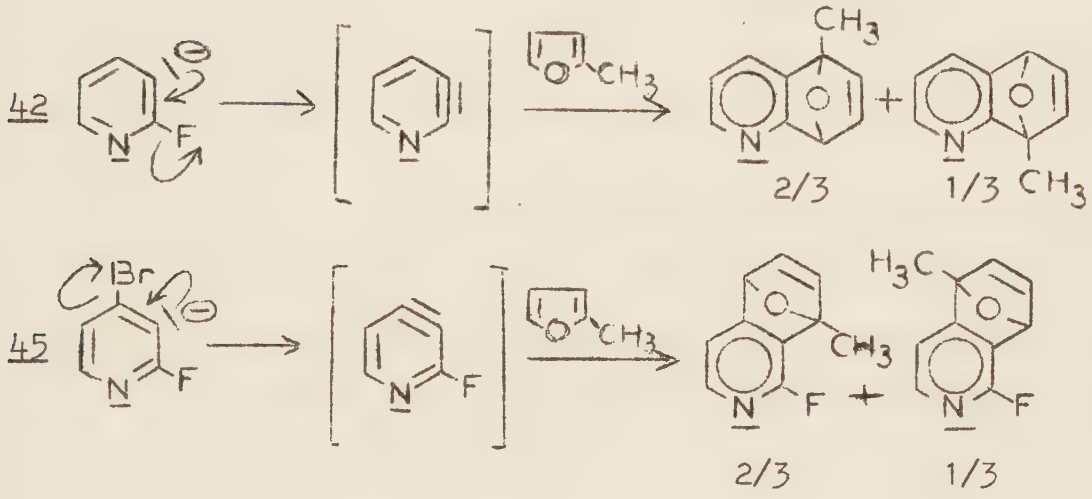
Tout aussi insuffisant pour expliquer le transfert du brome,il présente,en outre,l'inconvénient de faire réagir le produit de départ 5au cours d'une réaction qui a lieu,comme le montre le spectre de RMN à froid,après formation du lithien 36.

En tous cas,les deux mécanismes forment la pyridyne-3,4 à partir d'un composé bromé en 4 selon :

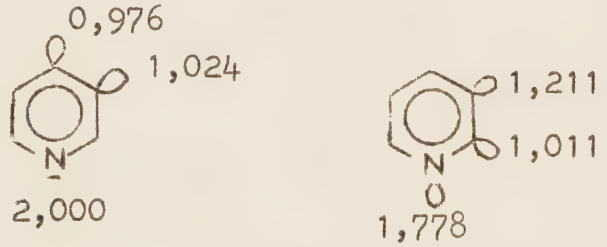


IV/ Formation des adduits :

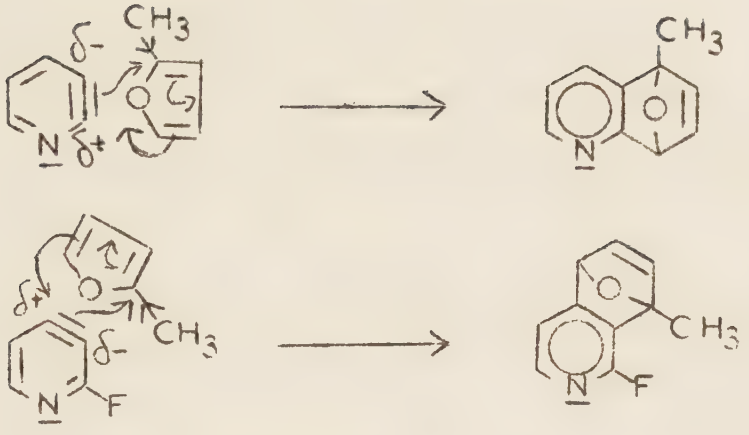
Les adduits s'obtiennent par addition avec les dièn es,des pyridyne-2,3 et -3,4 pouvant se former :



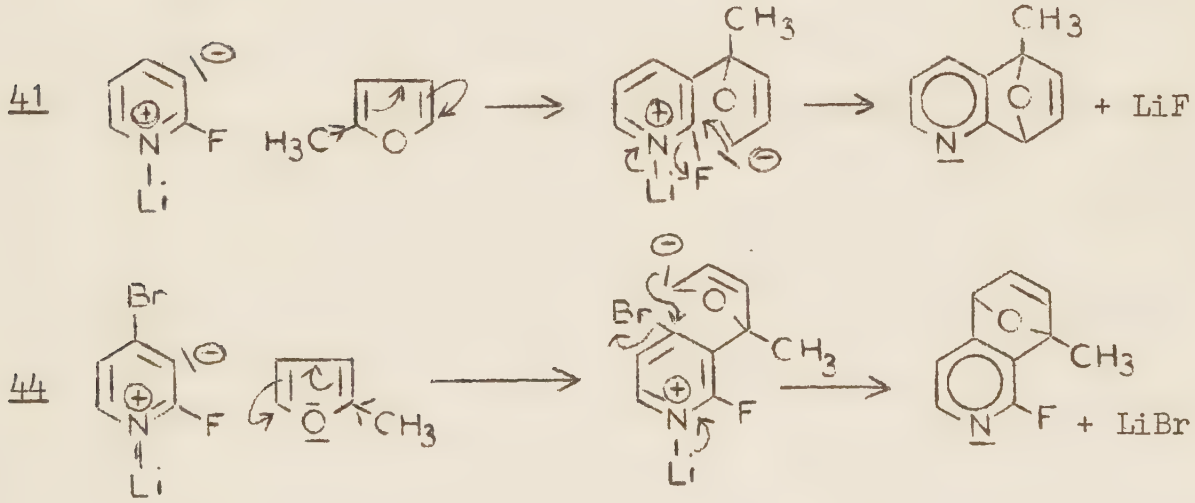
En cas de dièn es dissymètriques comme dans l' exemple ci dessus,les orientations préferentielles constatées peuvent s'expliquer à partir des densités électroniques calculées sur les pyridynes par JONES et BEVERIDGE (10) :



La densité électronique est la plus forte sur le sommet 3 dans les deux pyridynes,ce qui permet d'expliquer les orientations préferrentielles suivantes au cours des réactions de Diels-Alder.

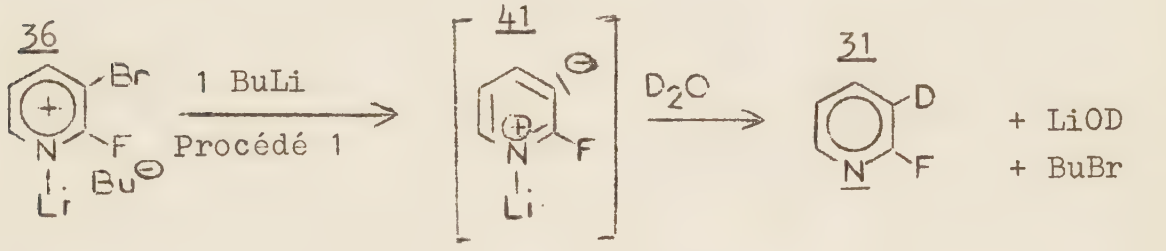


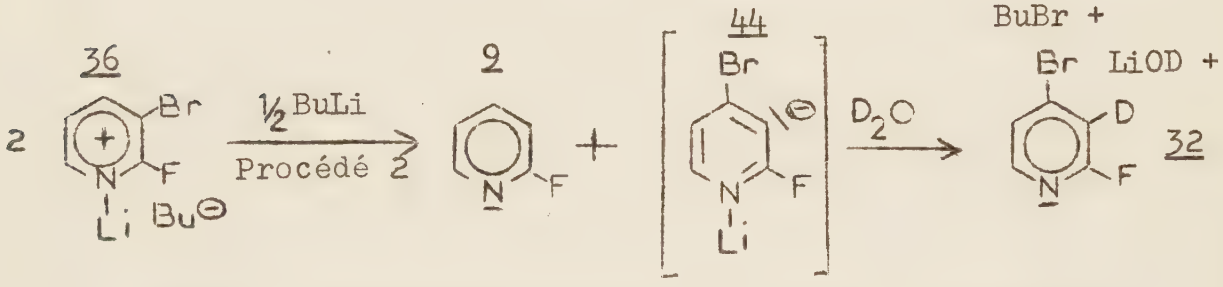
La formation des adduits et l'orientation préferentielle peuvent également s'expliquer directement à partir des formes 41 et 44 envigeagées pour le lithien si nous admettons avec KAUFFMANN (47) une réaction en deux temps :



V/ Action de l'eau lourde et de l'acétone :

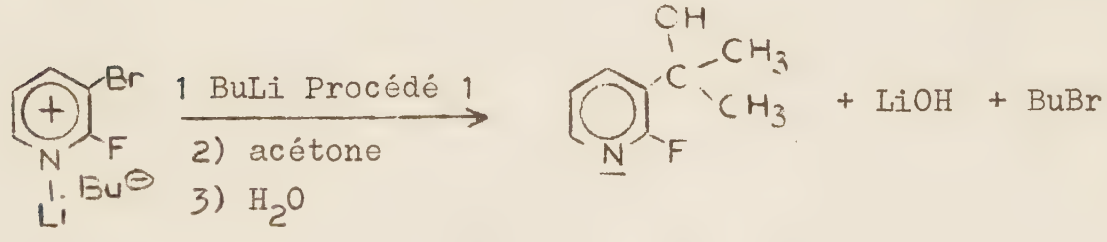
Suivant la forme du lithien sur lequel elle réagit, l'eau lourde nous donne les résultats suivants :

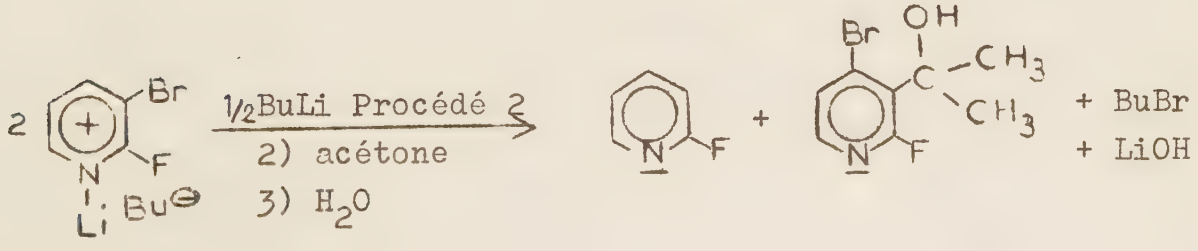




Ainsi s'explique l'obtention de fluoro-2 pyridine 9 lors d'une hydrolyse à l'eau lourde.

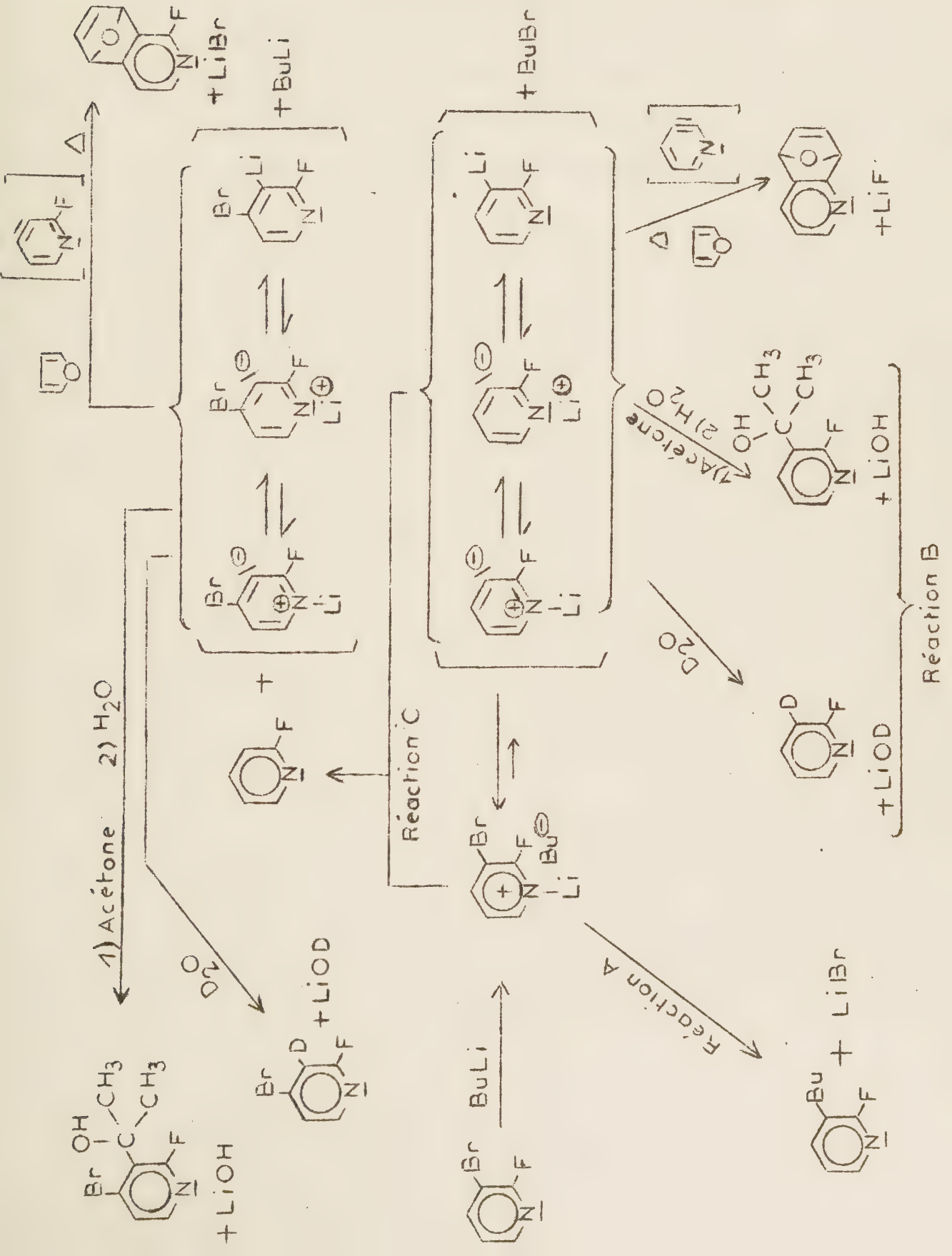
Selon les mêmes type de réaction, l'acétone permet d'obtenir :





VI/ Bilan récapitulatif :

Nous pouvons résumer nos schémas réactionnels proposés dans le tableau synoptique suivant :



Remarque :

Il est possible que les résultats surprenants obtenus au cours des essais d'utilisation du magnésien de la fluoro-2 bromo-3 pyridine (notamment la migration du brome en 2) puissent mieux s'expliquer par des mécanismes analogues à ceux envisagés ci-dessus.

C O N C L U S I O N

Nos tentatives pour capturer,par réaction de Diels-Alder la pyridyne-2,3 susceptible de se former à partir de la fluoro-2 bromo-3 pyridine 5 nous ont donc donné les résultats suivants :

-les études entreprises sur le magnésien nous ont conduit à un échec,le milieu réactionnel nécessaire à la formation de ce magnésien empêchant toute capture de la pyridyne-2,3 par un diène.

-l'utilisation du lithien nous a par contre permis d'isoler simultanément les adduits de la pyridyne -2,3 et de la fluoro-2 pyridyne-3,4 avec les diènes suivants : furanne,sylvanne,éthyl-2 furanne,diméthyl-2,5 furanne et N méthyl pyrrole.Nous avons pu préciser,selon le solvant utilisé,les conditions de formation de chacune de ces pyridynes.

Dans le but de comprendre les mécanismes de formation de ces pyridynes,nous avons :

-tracé le spectre de RMN à basse température du lithien de la bromo-3 pyridine.Cela nous a amené à formuler l'hypothèse d'une structure nouvelle en sel de pyridinium pour celui-ci.

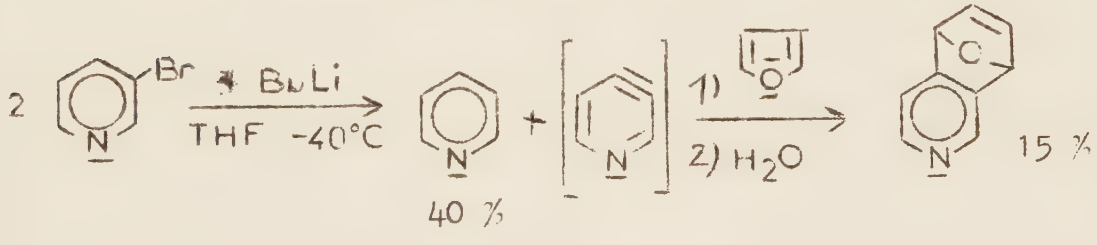
-étudié l'hydrolyse à l'eau lourde de ce lithien à basse température.Ceci nous a permis d'imaginer

un mécanisme réactionnel.

-étudié l'action de l'acétone suivant les conditions de formation du lithien.Ceci nous a confirmé la migration du brome en 4.

Ces deux dernières études nous ont conduits à la synthèse de nouveaux composés : la fluoro-2 deutério-3 bromo-4 pyridine 32,la fluoro-2 bromo-4 diméthyl-hydroxyméthyl-3 pyridine 30 et une série de fluoro-2 dialkylhydroxyméthyl-3 pyridines.

Les mécanismes réactionnels d'un type nouveau envisagés au cours de ces études nous ont permis de réaliser avec succès,une expérience inédite.C'est ainsi que nous avons pu former avec le furanne en partant de la bromo-3 pyridine une pyridyne-3,4 selon :



Ce résultat interessant nous incite à préciser par des expériences nouvelles les mécanismes proposés afin d'en déduire de nouveaux types de synthèses.

P A R T I E

E X P E R I M E N T A L E

Liste des symboles et abréviations utilisés :

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

s : singulet
d : doublet
t : triplet
q : quadruplet
S : septuplet
M : massif

J : couplages en Hertz

Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilanne (TMS);les spectres sont effectués dans le chloroforme deutérié sur un appareil VARIAN A 60.

IR : Infra-Rouge

ν : nombre d'onde en cm^{-1}
F : bande d'absorption intense
m : bande d'absorption moyenne
960 : bande non caractérisée intense

Les spectres ont été effectuésdans le chloroforme sur appareil Perkin Elmer R 12.

Les chromatographies préparatives en phase gazeuse ont été réaliséessur un appareil Aérographe 700 avec colonne au silicone SE 30 30% à la température adéquate.

Les microanalyses ont été obtenues sur appareil Technicon.

E_{20} : température d'ébullition sous 20 mm Hg
n_D^{20} : indice de réfraction à 20°C avec la raie D
t_f : température de fusion.

PREPARATION DE LA BROMO-3 FLUORO-2 PYRIDINE 5 :

1/ 1er procédé : (à partir de la β picoline).

5,6 g (0,05 mole) de amino-3 fluoro-2 pyridine sont dissous dans un bécher contenant 40 g (0,05 x 3,5 mole) d'acide bromhydrique à 48 %. Il est alors ajouté, en maintenant la température entre 0 et 5° C, une solution de 3,45 g (0,05 mole) de nitrite de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite décomposé avec un peu de poudre de cuivre pendant 30 minutes sous bon refroidissement, puis réchauffé vers 30° C avant d'être rendu alcalin à l'aide d'une lessive de soude.

Le mélange réactionnel, entrainé à la vapeur, procure une huile qui est alors extraite à l'éther après alcalinisation, puis sèchée sur sulfate de magnésium et distillée sous vide (E_{20} = 75 °C). Le rendement est de 70 %.

n_D^{20} = 1,5380

Analyse C_5H_3BrFN: Calc.%: C 34,10 H 1,70 N 7,95
Tr. : 34,1 1,9 7,9

RMN : H_4:7,9q; H_5:7,1o; H_6:8,15m.
J_{45}=8,5; J_{46}= 2,5; J_{56}= 5.

IR : ν C-H 3050F.
ν C=C, C=N 1595F 1570M 1460F 1450F 1420F.
1300 1270 1140 1080 1040 860.

2/ 2ème procédé : (à partir de l'amino-3 pyridine).

192,5 g (1 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine (28) et 250 g de diméthylsulfone ($DMSO_2$) bien dessèchés sont intimement mélangés à froid. Après fusion vers 120° C de cette poudre et addition, sous forte agitation, de 116 g (2 moles) de fluorure de potassium anhydre, le mélange

est maintenu vers 200° C pendant 48 heures.

Après refroidissement et reprise à l'eau,le mélange réactionnel est entrainé à la vapeur.L'extraction du distillat par l'éther après passage en milieu alcalin donne,par distillation vers 74 - 76° C sous 20 mm de mercure,130 g (0,75 mole) d'un liquide incolore identifié comme étant la bromo-3 fluoro-2 pyridine: le spectre IR de ce composé est identique à celui du produit déjà décrit sous ce nom.Le rendement s'élève à 75 %.

PREPARATION & UTILISATION DU MAGNESIEN DE LA BROMO-3 FLUORO-2 PYRIDINE

1/ Préparation du magnésien :

Le réactif à utiliser est d'abord obtenu en mélangeant 21,12 g (0,12 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine 5 avec 39,24 g (0,12 x 3 mole) de bromure d'éthyle. L'amorçage de la réaction nécessite l'utilisation d'un peu de bromure d'éthyle seul,que l'on ajoute à 11,36 g (0,12 x 4 mole) de magnésium en tournure dans 100 ml d'éther anhydre (ou de THF) maintenu sous atmosphère d'azote sec à l'aide d'un ballon de 250 ml à trois tubulures équipé d'un dispositif d'agitation et d'un réfrigérant à reflux.Le réactif précédemment préparé est ensuite ajouté lentement de façon à maintenir le milieu réactionnel sous faible reflux.

A la fin de cette introduction,l'ébullition est encore maintenue 15 minutes par chauffage.Le mélange réactionnel est ensuite concentré de moitié par distillation du solvant.La solution reprise à l'aide de 100 ml d'éther (ou de THF) est alors prête à l'emploi.

2/ Hydrolyse du magnésien :

La mixture magnésienne est hydrolysée à l'acide chlorhydrique dilué jusqu'au passage en milieu acide. Après alcalinisation,les extraits étherés sont sèchés sur sulfate de magnésium.Leur concentration,puis leur distillation sous un vide de 20 mm de mercure,donnent,de 30 à 70° C,une huile qui est séparée par chromatographie préparative en phase gazeuse vers 150° C en trois constituants:

-10 % d'éthyl-2 pyridine 8 :

Analyse C_7H_9N: Calc.%: C 78,45 H 8,46 N 13,07

Tr. : 78,3 8,6 13,0

RMN : H_3H_5:7,1m ; H_4:7,5S ; H_6:8,5m ; H_{CH_2}:2,8q ; H_{CH_3}:

1,25t.

-5 % de fluoro-2 pyridine 9 :

Analyse C_5H_4FN: Calc.%: C 61,85 H 4,15 N 14,43
Tr. : 61,8 4,2 14,5

RMN : H_3H_5:7,05 M ; H_4:7,7M ; H_6:8,2d.

-40 % de bromo-2 pyridine 7' :

Analyse C_5H_4BrN: Calc.%: C 38,00 H 2,55 N 8,86
Tr. : 38,2 2,8 9,0

RMN : $H_3H_4H_5$:de 7 à 7,6M ; H_6:8,3d.

3/ Action de l'acétone :

56 g (1 mole) d'acétone sont ajoutés lentement à la solution magnésienne dès formation.Le mélange est hydrolysé à l'acide chlorhydrique dilué après une demi-heure. Il est ensuite extrait,après alcalinisation,à l'éther.Le sèchage,la concentration et la distillation sous vide de 4mm de mercure jusqu'à 100° C des extraits,permet d'isoler une huile qui procure par chromatographie préparative en phase gazeuse vers 200° C:

-5 % d'éthyl-2 pyridine 8 .

-30 % de bromo-2 pyridine 7 .

-un mélange de semiphorone et de diméthyl (bromo-2 pyridyl-3) carbinol.

RMN : Semiphorone 14 (33) : H_{CH_3}:1,3s, 1,95d, 2,2d; H_{CH_2}:2,7s; H_{CH}:6,1M.

RMN : Carbinol 15 : H_4:8,1q; H_5:7,2S; H_6:8,25q; H_{CH_3}:1,65d.

C'est l'augmentation préferentielle de certains pics lors d'un enrichissement chromatographique en carbinol qui permet leur attribution.

4/ Action de la pentanone 3 :

Le mode opératoire est identique au précédent en utilisant 43 g (0,48 mole) de pentanone 3 seulement. La chromatographie préparative permet d'isoler :

-5 % d'éthyl-2 pyridine 8 .
-1 à 2 % de fluoro-2 pyridine 9 .
-30 % de bromo-2 pyridine 7 .
-20 % de diéthyl (bromo-2 pyridyl-3) carbinol 17 .

Analyse $C_{10}H_{14}BrNO$: Calc.%: C 49,19 H 5,78 N 5,73
Tr. : 49,3 5,5 5,7

RMN : H_4H_6:8M ; H_5:7,2S ; H_{OH}:2,1 ; H_{CH_2}:1,9q ; H_{CH_3}: 0,7t.

5/ Action du furanne :

La solution magnésienne, après formation, reçoit 150 ml de furanne, puis reste 12 heures à reflux. Après hydrolyse acide, extraction par l'éther en milieu alcalin et sèchage, la distillation donne entre 50 et 130 °C, sous 20 mm, une huile séparée par chromatographie en :

-5 % d'éthyl-2 pyridine 8 .
-1 à 2 % de fluoro-2 pyridine 9 .
-35 % de bromo-2 pyridine 7 .
-5 % d'(éthyl-5 dihydro-2,5 furyl-2)-2 pyridine 18 .

Analyse $C_{11}H_{13}NO$: Calc.%: C 75,38 H 7,30 N 7,99
Tr. : 74,8 7,4 8,5

RMN : $H_3H_4H_5$: de 7,0 à 7,8M ; H_6:8,5d ; $H_{furanne}$: 5,8 à 6,1 M ; H_{CH_2}:1,7q ; H_{CH_3}:1,0t .

IR : ν C-H 2980F νC_2H_5: 2940F 2880F
ν C=C, C=N 1600F 1580F 1475F 1440F
1110 1075 1000 920 660 .

PREPARATION & UTILISATION DU LITHIEN DE LA BROMO-3 FLUORO-2 PYRIDINE

A/ DANS L ' ETHER ANHYDRE.

1/ Préparation rapide à -60° C :

0,05 mole de butyllithium préparé dans l'éther sont introduits sous atmosphère d'azote sec,dans 100 ml d'éther anhydre préalablement refroidi vers - 60 °C.Il est alors ajouté 8,8 g (0,05 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine en 5 minutes.

Après 5 nouvelles minutes,le réactif adéquat est introduit rapidement en quantité stoechiométrique,puis le mélange réactionnel maintenu un quart d'heure à - 60 °C. La température est alors promptement amenée vers + 20 °C par utilisation d'un bain d'alcool dénaturé à température ambiante.

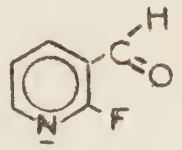
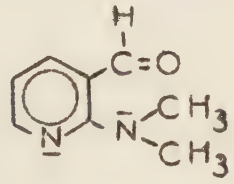
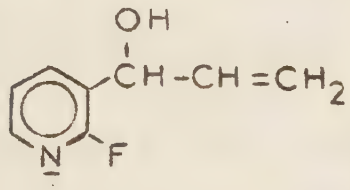
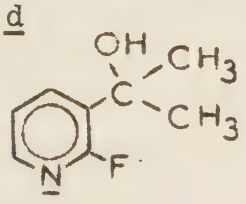
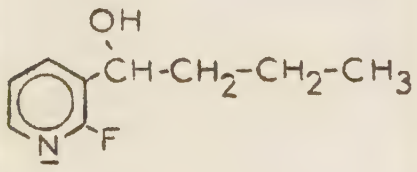
Une hydrolyse permet la séparation de la phase organique qui est extraite à l'éther,sèchée sur sulfate de magnésium,concentrée puis distillée sous vide.

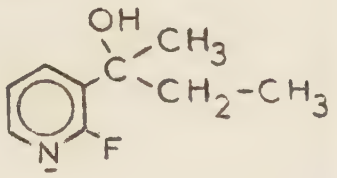
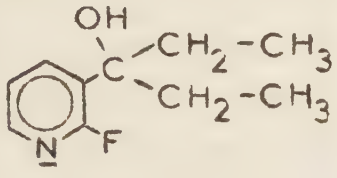
2/ Action des dérivés carbonylés :

L'utilisation,dans le mode expérimental ci dessus, du diméthylformamide (DMF),de l'acroléine,de l'acétone,du butanal,de la butanone-2 et de la pentanone-3 en tant que réactif,nous a permis d'obtenir les composés suivants :

.../...

réactif	produit de réaction	critères physiques	Analyse
diméthyl-formamide (DMF)	Rdt = 70 % dont 30 % de fluoro-2 formyl-3 pyridine a	E_4 = 90 °C n_{20} = 1,526	C_6H_4FNO : 125,106 Calc%: C 57,61 H 3,22 N 11,19 Tr. : 57,4 3,4 11,3 Dinitro-2,4 phénylhydrazide (éthanol) : T_f = 200 °C $C_{12}H_8FN_5O_4$: 305,234 Calc%: C 47,22 H 2,64 N 22,92 Tr. : 47,3 2,8 23,0
	70 % de formyl-3 diméthylamino-2 pyridine b	E_4 = 120 °C n_{20} = 1,590	$C_8H_{10}N_2O$: 150,184 Calc%: C 63,97 H 6,72 N 18,69 Tr. : 63,8 6,7 18,5 DNPH (éthanol-pyridine) T_f = 192 °C $C_{14}H_{14}N_6O_4$ Calc%: C 50,91 H 4,27 N 25,45 Tr. : 50,8 4,3 25,5
acroléine	Rdt = 35 % vinyl(fluoro-2 pyridyl-3) carbinol c	E_4 = 95 °C	C_8H_8FNO : 153,160 Calc%: C 62,73 H 5,26 N 9,14 Tr. : 62,2 5,4 9,1
acétone	Rdt = 70 % diméthyl (fluoro-2 pyridyl-3)carbinol d	E_4 = 87 °C n_{20}=1,5065	$C_8H_{10}FNO$: 155,176 Calc%: C 61,91 H 6,48 N 9,03 Tr. : 62,0 6,3 8,6
butanal	Rdt = 60 % propyl (fluoro-2 pyridyl-3) carbinol e	E_{15}=140 °C n_{20}= 1,492	$C_9H_{12}FNO$: 169,203 Calc%: C 63,89 H 7,15 N 8,28 Tr. : 63,7 6,9 8,9
butanone-2	Rdt = 65 % éthyl méthyl (fluoro-2 pyridyl-3) carbinol f	E_4 = 100 °C n_{20}= 1,492	$C_9H_{12}FNO$: 169,203 Calc%: C 63,89 H 7,15 N 8,28 Tr. : 63,8 7,3 8,3
pentanone-3	Rdt = 60 % diéthyl (fluoro-2 pyridyl-3)carbinol g	E_{12}=120 °C	$C_{10}H_{14}FNO$: 183,230 Calc%: C 65,54 H 7,70 N 7,64 Tr. : 65,3 7,7 7,5

réactif	produit de réaction	Spectres de RMN & IR
diméthyl-formamide (DMF)	a 	RMN : H_4:8,25q ; H_5:7,35 (16 pics); H_6:8,5m. J_{45} = 9 ; J_{46} = 2 ; J_{56} = 5 . IR : ν C-H 2880m. ν C=O 1710F ν C=C,C=N 1610F 1580F 1445F 1400F 1300 1280 1255 1175 1105 810
	b 	RMN : H_4:7,90q ; H_5:6,75q ; H_6:8,3q H_{CH_3}:3,1 ; J_{45} = 7,5 ; J_{46} = 2 J_{56}= 5 . IR : ν C-H 2880m. ν CH_3 2970m 2940m ν C=O 1690F ν C=C,C=N 1595F 1550F 1520F 1420f 1400F 1260 1190 970
acroléine	c 	RMN : H_4:7,9m ; H_5:7,2 ; H_6:8,0 ; H_{OH}: 4,65 ; H_{CH-}:5,15m ; $H_{CH=}$:6,0 ; H_{CH_2}:5,4 ; $J_{CH-CH=}$= 5 ; $J_{CH=CH_2}$= 10 et 17 . IR : ν C-H 3000F. ν OH 3350F ν C=C,C=N 1620F 1590F 1450F 1250 1050 1000 940 870
acétone	d 	RMN : H_4:7,9m ; H_5:7,2S ; H_6:8,05m ; H_{OH}:4,2 ; H_{CH_3}:1,65d . IR : ν C-H 3000F. ν OH 3100F ν CH_3 2960F 2900F ν C=C,C=N 1610F 1580F 1430F 1240 1080 1060 960 845
butanal	e 	RMN : H_4:7,8m ; H_5:7,15S ; H_6:7,9m ; H_{OH}:3,95 ; H_{CH_3}:0,9t ; H_{CH}:4,9 ; $H_{CH_2-CH_2}$:1,6 M . IR : ν C-H 3000m. ν OH 3400m ν CH_2-CH_3 2970F 2940m 2880m ν C=C,C=N 1610F 1585F 1445F 1250 1030 860

réactif	produit de réaction	Spectre de RMN & IR
butanone-2	f 	RMN : H_4:7,8m ; H_5:6,9S ; H_6:8,0m ; H_{OH}:3,8 ; H_{CH_3}:1,45d ; $H_{C_2H_5}$: 1,75q 0,6t . IR : ν C-H 3000m. ν OH 3400m ν CH_3, C_2H_5 2990F 2950f 2900f ν C=C, C=N 1605F 1590f 1450F 1440F 1040
pentanone-3	g 	RMN : H_4:8,15m ; H_5:7,3S ; H_6:8,3m ; H_{OH}:3,70 ; H_{CH_3}:0,85t ; H_{CH_2}:2,0q IR : ν C-H 2990F 2950m 2900m ν OH 3400m. ν C=C, C=N 1600F 1570F 1460m 1430F 1230 1160 1080 960 895 840 800

3/ Adduits en -2,3 avec les diènes :

Le mode opératoire est identique à celui du 1/, sauf en ce qui concerne la quantité de diène introduite (50 ml) et le réchauffement qui a lieu immédiatement après son introduction. De plus, nous avons laissé la réaction se poursuivre 2 heures à température ambiante avant d'hydrolyser.

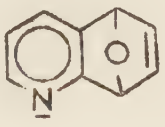
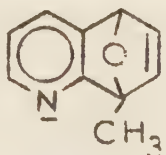
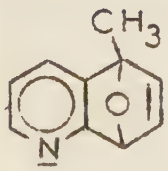
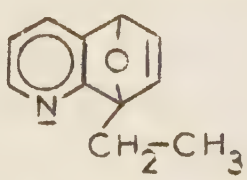
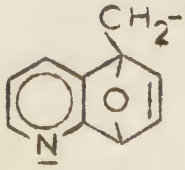
Une poudre brune est alors séparée par filtration, puis le filtrat est extrait à l'éther, seché sur sulfate de magnésium et distillé sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie préparative en phase gazeuse vers 200 °C.

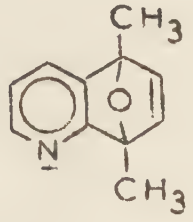
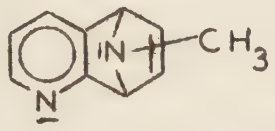
Les résultats de l'action du furanne, du méthyl-2 furanne, de l'éthyl-2 furanne, du diméthyl-2,5 furanne, du méthyl-2 éthyl-5 furanne et du N méthyl-pyrrole sont résumés dans les tableaux suivants :

.../...

diène	adduit obtenu	critères physiques	analyse
furanne	Rdt = 10 % endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine a	E_4 = 100 °C	C_9H_7NO : 145,163 Calc%: C 74,45 H 4,86 N 9,65 Tr. : 74,3 4,8 9,6 Picrate (éthanol) T_f = 195 °C $C_{15}H_{10}N_4O_8$: 374,282 Calc%: C 48,14 H 2,69 N 14,97 Tr. : 48,2 2,7 14,4
méthyl-2 furanne (sylvanne)	Rdt = 10 % dont méthyl-5 endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine b 2/3 méthyl-8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine c 1/3	E_5 = 110 °C	$C_{10}H_9NO$: 159,190 Calc%: C 75,41 H 5,70 N 8,79 Tr. : 75,3 5,8 8,6 Picrate (éthanol) T_f = 185 °C $C_{16}H_{12}N_4O_8$: 388,308 Calc%: C 49,51 H 3,12 N 14,43 Tr. : 49,3 3,3 14,1
éthyl-2 furanne	Rdt = 10 % dont éthyl-5 endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine d 2/3 éthyl-8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine e 1/3	E_5 = 110 °C	$C_{11}H_{11}NO$: 173,216 Calc%: C 76,27 H 6,40 N 8,10 Tr. : 76,1 6,4 8,3 Picrate (éthanol) T_f = 162 °C $C_{17}H_{14}N_4O_8$: 402,334 Calc%: C 50,76 H 3,51 N 13,93 Tr. : 50,4 3,5 13,6
diméthyl-2,5 furanne	Rdt = 5 % diméthyl-5,8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 quinoléine f	E_4 = 110 °C	$C_{11}H_{11}NO$: 173,216 Calc%: C 76,27 H 6,40 N 8,10 Tr. : 76,1 6,3 8,2 Picrate (éthanol) T_f = 158 °C $C_{17}H_{14}N_4O_8$: 402,334 Calc%: C 50,76 H 3,51 N 13,93 Tr. : 51,0 3,8 13,5
méthyl-2 éthyl-5 furanne	Rdt = 2% (seul le picrate du mélange d'isomères a été isolé)	E_4 = 120 °C	Picrate (éthanol) T_f = 145 °C $C_{18}H_{16}N_4O_8$: 416,360 Calc%: C 54,07 H 4,03 N 14,00 Tr. : 54,2 4,0 14,0

diène	adduit obtenu	critères physiques	analyse
N-méthyl pyrrole	Rdt = 5 % N-méthyl-endazino-5,8 dihydro-5,8 quinoléine g	E_4 = 110 °C	$C_{10}H_{10}N_2$: 158,206 Calc%: C 75,91 H 6,37 N 17,71 Tr. : 75,7 6,4 17,8 Picrate (éthanol) T_f = 146 °C $C_{16}H_{13}N_5O_7$: 387,324 Calc%: C 49,62 H 3,39 N 18,09 Tr. : 49,8 3,8 17,6

diène	adduit obtenu	Spectres de RMN & IR
furanne	a 	RMN : H_2:8,0q ; H_3:6,75q ; H_4:7,4q ; H_5:5,75m ; H_6H_7:7,1m ; H_8:5,6m. J_{23}= 5,5 ; J_{34}= 7,5 ; J_{24}=1,5 . IR : νC-H 3000m νC=C, C=N 1600F 1460m 1400F 1285 1005 990 880 850
méthyl-2 furanne (sylvanne)	c 1/3   b 2/3	RMN : H_2:8,0d ; H_3:7,3q ; H_4:7,3d ; H_5(c):5,65d ; H_6:6,9m ; H_7:6,75m H_8(b):5,5 ; H_{CH_3}:1,9s; J_{23}= 5 ; J_{24}= 2 ; J_{34}= 7. IR : ν C-H 3000m. ν CH_3 2950m 2890m νC=C, C=N 1590F 1465F 1400F
éthyl-2 furanne	e 1/3   d 2/3	PMN : H_2:7,9q ; H_3:7,2M ; H_4:7,3q ; H_5 (e):5,65d ; H_6:6,8m ; H_7:6,7m ; H_8(d):5,5d ; H_{CH_2}:2,3q ; H_{CH_3}: 1,2t ; J_{23}=5,5 ; $^2J_{24}$=1,5 ; J_{34}= 7,0 ; J_{56}=J_{78}=2 . IR : ν CH 2990m ν C_2H_5 2950F 2970F 2900m νC=C, C=N 1590F 1470F 1400F 1100 930 870 700 660

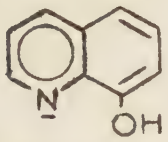
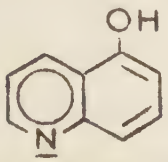
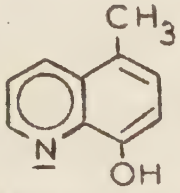
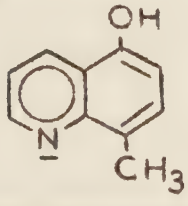
diène	adduit obtenu	Spectres de RMN & IR
diméthyl-2,5 furanne	f 	RMN : H_2:8,0q ; H_3:6,8q ; H_4:7,3q ; H_6 H_7:6,8m ; H_{CH_3}:1,85s 1,90s ; J_{23} = 5 ; J_{24} = 1,5 ; J_{34} = 7 . IR : ν C-H 3000F ν CH_3 2950F 2880m ν C=C, C=N 1615F 1460F 1420F 1390F 1320 1165 1150 1130 920 860 700 650
N-méthyl pyrrole	g 	RMN : H_2:8,0q ; H_3:6,8q ; H_4:7,4q ; H_5: 4,6m ; H_6H_7:6,9m ; H_8:4,5m ; H_{CH_3} :2,3s ; J_{23} = 5; J_{24} =1,5; J_{34}= 7,5 . IR : ν C-H 3000F ν CH_3 2950f 2880 f 2800m ν C=C, C=N 1590F 1620F 1605F 1400F 1300 1280 1100 980 920 815 705 655

4/ Ouverture des adduits en -2,3 :

L'huile précédemment obtenue par chromatographie est dissoute dans un peu d'acide chlorhydrique 1 N. Après 24 heures, le mélange est rendu légèrement alcalin avec une solution de soude diluée, extrait à l'éther et sèché sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant et la séparation chromatographique en phase gazeuse permet l'obtention des produits d'ouverture.

Cette préparation a été effectuée avec les adduits du furanne et du sylvanne. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

.../...

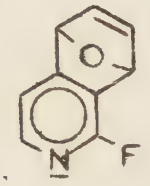
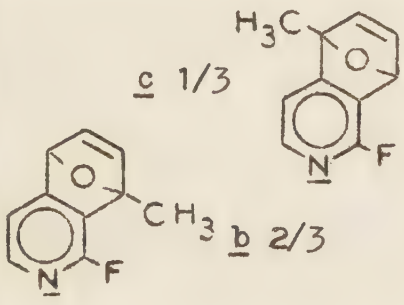
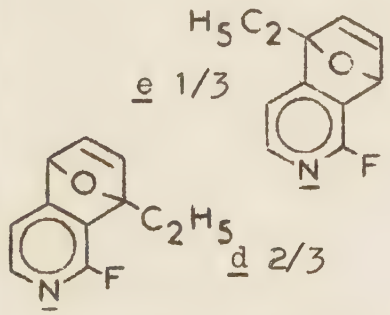
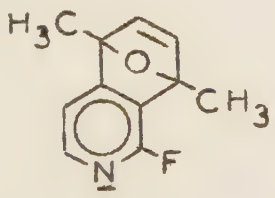
diène	produit d'ouverture	Analyse et spectres
furanne	Quinoléinol-8 80 % 	C_9H_7NO : 145,163 Calc.%: C 74,45 H 4,86 N 9,65 Tr. : 74,3 4,7 9,8 RMN : H_2:8,7q;H_4:8,1q;H_{3567}:7,3M
	Quinoléinol-5 20 % 	C_9H_7NO : 145,163 Calc.%: C 74,45 H 4,86 N 9,65 Tr. : 74,5 4,8 9,5 RMN : H_2:8,6q;H_4:8,2q;H_{3678}:7,4M
sylvanne	Méthyl-5 quinoléinol-8 	T_f = 126 °C $C_{10}H_9NO$: 159,190 Calc.%: C 75,41 H 5,70 N 8,79 Tr. : 75,3 5,9 8,6 RMN : H_2:8,7q;H_3:7,4q;H_4:8,25q;H_6 H_7:7,2dd;H_{CH_3}:2,55s.
	Méthyl-8 quinoléinol-5 	T_f = 240 °C $C_{10}H_9NO$: 159,190 Calc.%: C 75,41 H 5,70 N 8,79 Tr. : 75,6 5,7 8,8 RMN : H_2:8,6q;H_3:7,3q;H_4:8,0q;H_6 H_7:7,2dd;H_{CH_3}:2,4;H_{OH}:8,0s

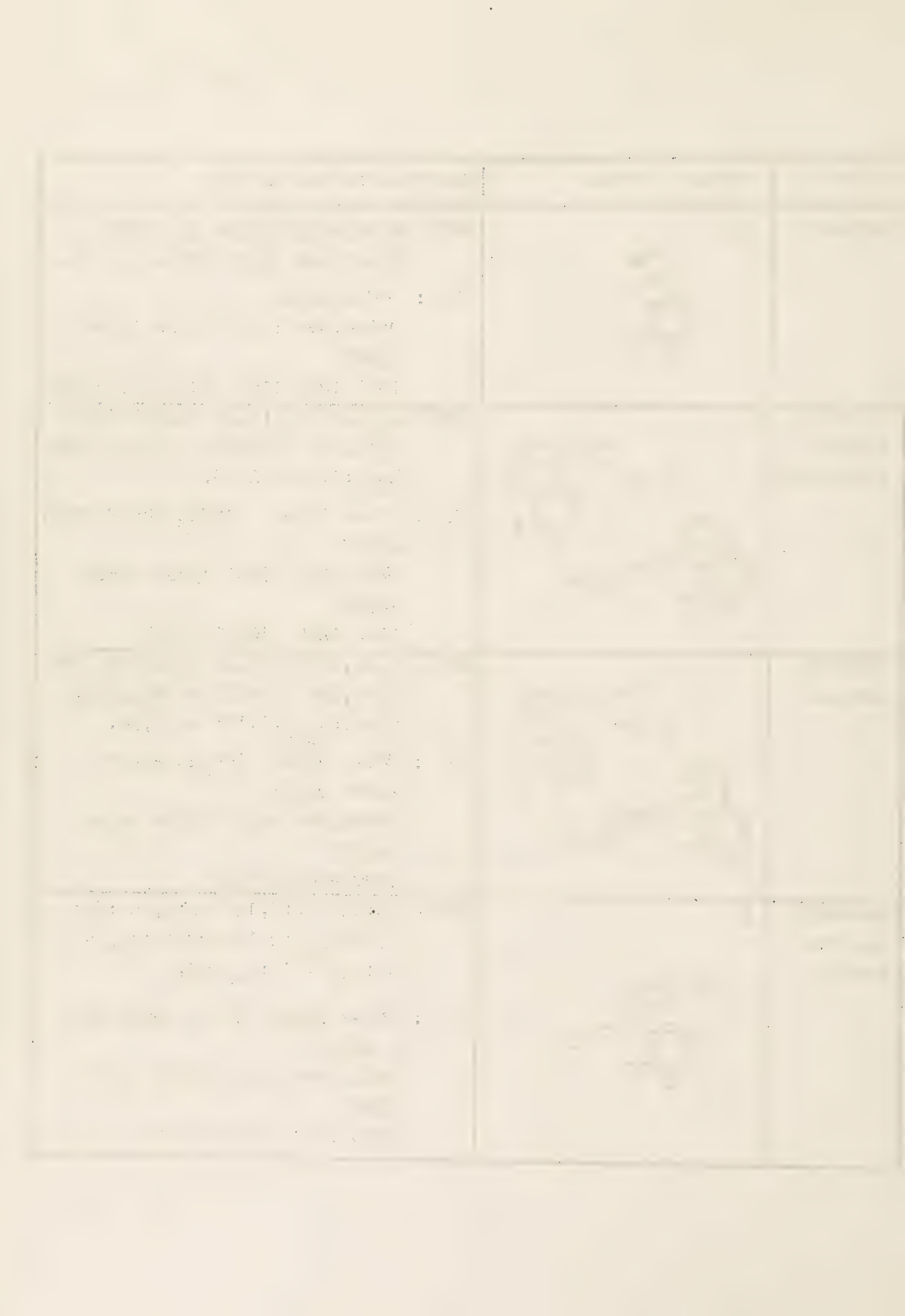
5/ Préparation lente à - 60 °C du lithien :

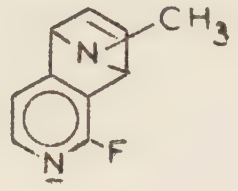
La procédure est identique à la préparation rapide,mais le temps de séjour à -60 °C est porté à 45 minutes avant d'introduire le diène.Le reste du traitement est analogue.

La filtration ne donne que peu de poudre brune dans ce cas.Il s'élimine en plus,un peu de fluoro-2 pyridine 9 (20 %) avec le bromure de butyle en début de distillation.La séparation chromatographique permet d'isoler un peu de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 (10 %) et un adduit variable avec le diène utilisé dont les caractèristiques sont regroupées dans les tableaux suivants :

diène	adduit obtenu	critères physiques	analyse
furanne	Rdt = 15 % fluoro-1 endoxy -5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine a	E_4 =110 °C	C_9H_6FNO : 163,147 Calc%: C 66,24 H 3,71 N 8,58 Tr. : 66,6 3,9 7,8
méthyl-2 furanne (sylvanne)	Rdt = 15 % dont fluoro-1 méthyl-8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine b 2/3 méthyl-5 c 1/3	E_4 =120 °C	$C_{10}H_8FNO$: 177,182 Calc%: C 67,78 H 4,55 N 7,90 Tr. : 67,2 4,8 7,6
éthyl-2 furanne	Rdt = 15 % dont fluoro-1 éthyl-8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine d 2/3 éthyl-5 e 1/3	E_4 =120 °C	$C_{11}H_{10}FNO$: 191,208 Calc%: C 69,11 H 5,27 N 7,33 Tr. : 68,8 5,1 7,0
diméthyl-2,5 furanne	Rdt = 10 % fluoro-1 diméthyl-5,8 endoxy -5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine f	E_4 =120 °C	$C_{11}H_{10}FNO$: 191,208 Calc%: C 69,11 H 5,27 N 7,33 Tr. : 68,7 5,3 7,1
N-méthyl pyrrole	Rdt = 10 % N-méthyl endamino-5,8 fluoro-1 dihydro-5,8 isoquinoléine g	E_4 =110 °C	$C_{10}H_9FN_2$: 176,198 Calc%: C 68,18 H 5,15 N 15,90 Tr. : 68,9 4,9 15,6

diène	adduit obtenu	Spectres de RMN & IR
furanne	a 	RMN : H_3:8,1q ; H_4:7,3d ; H_5:5,85m ; H_6H_7:7,2m ; H_8:6,05m ; J_{34} = 5. IR : ν C-H 3000m ν C=C, C=N 1630F 1590F 1450F 1430F 1305 1290 1150 980 950 870 840
méthyl-2 furanne (sylvanne)	 c 1/3 b 2/3	RMN : H_3:8,0m ; H_4:7,3d ; H_5(b):5,75t H_6:6,85d ; H_7:7,05d ; H_8(c):5,9d H_{CH_3}:1,9 et 2,05. IR : ν C-H 3000m ν CH_3 2980f 2950f 2890f ν C=C, C=N 1640F 1590F 1450F 1430F 1400 1280 1100 960 855
éthyl-2 furanne	 e 1/3 d 2/3	RMN : H_3:8,0m ; H_4:7,2m ; H_5(d):5,75m; H_6:6,85d ; H_7:7,05d ; H_8(e):5, 95m ; $H_{C_2H_5}$:1,15t et 2,3q. IR : ν C-H 3000m ν C_2H_5 2995F 2950f 2890f ν C=C, C=N 1625F 1585F 1445F 1430F 1290 960 890 840
diméthyl-2,5 furanne	f 	RMN : H_3:8q ; H_4:7,1q ; H_6:6,8d ; H_7: 7,0d; H_{CH_3}:2,15s, 2,0s ; J_{34} = 5 ; J_{3F} = 1 ; J_{4F} = 3,5 IR : ν C-H 3000m ν CH_3 2995F 2940 m 2870f ν C=C, C=N 1620F 1585F 1430F 1390F 1305 1270 950 860 840



diène	adduit obtenu	Spectres de RMN & IR
N-méthyl pyrrole	g 	RMN : H_3:7,95q ; H_4:7,2t ; H_5:4,65m ; H_6H_7:6,95m ; H_8:4,8m ; H_{CH_3}:2,20 s ; J_{34} = 4; J_{3F} =1; J_{4F} = $^3_4$. IR : ν C-H 3000m ν CH_3 2970F 2890m 2810f ν C=C, C=N 1625F 1590F 1450F 1430F 1290 1150 845

B/ DANS L' ETHER PUIS LE TETRAHYDROFURANNE (THF) .

1/ Préparation du lithien :

Sous atmosphère d'azote sec, on introduit rapidement 17,6 g (0,1 mole) de brono-3 fluoro-2 pyridine dans une solution refroidie vers -50 °C de 0,1 mole de butyllithium pour 100 ml d'éther. Le précipité blanc formé est filtré, puis repris par 150 ml de THF froid. Le gâteau de précipité se dissout lentement, la température étant maintenue vers -40 °C par une énergique circulation de mélange acétone-carboglace autour du filtre, tandis qu'une coloration brune apparait dès l'introduction du THF. Après dissolution totale, c'est à dire 15 minutes environ, le lithien est prêt à l'emploi.

2/ Réchauffement sans réactif :

Si le lithien, tel qu'il vient d'être préparé est réchauffé rapidement vers 20 °C sans qu'aucun réactif ne lui soit ajouté, et laissé 2 heures à cette température, l'hydrolyse, l'extraction à l'éther et le sèchage des extraits sur sulfate de magnésium permettent de recueillir par distillation entre 20 et 150 °C sous 4 mm, une huile séparéeen 3 constituants principaux par chromatographie

préparative.Ce sont :

-30 % de fluoro-2 pyridine 9 .

-20 % de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 .

Analyse $C_9H_{12}FN$: Calc.%: C 70,56 H 7,89 N 9,14
Tr. : 70,4 7,9 9,3

RMN : H_4:7,65m ; H_5:7,2S ; H_6:8,1m ; H_{CH_2}:1,6M et 2,75t
H_{CH_3}:1,05M.

IR : ν C-H 3000m νC_4H_9 2970F 2940F 2880m
ν C=C, C=N 1615F 1590F 1445F
1250 1130

-5 % de brono-4 butyl-3 fluoro-2 pyridine .

Analyse $C_9H_{11}BrFN$:Calc.%: C 46,56 H 4,78 N 6,04
Tr. : 46,8 4,5 5,8

RMN : H_5:7,3d ; H_6:7,8d ; H_{CH_2}:1,5M et 2,8t ; H_{CH_3}:1,0M
J_{56} = 5 .

IR : ν C-H 3000F νC_4H_9 2970F 2940m 2880m
ν C=C, C=N 1595F 1560F 1475m 1460F 1415F
1100 900 870 700 655

3/ Action des dienes :

Le diène adéquat est ajouté dès formation du lithien à -40 °C.La température est alors maintenue 2 heures à + 20 °C.Un traitement identique à celui du paragraphe précédent permet d'isoler par chromatographie:

-30 % de fluoro-2 pyridine 9 .

-20 % de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 .

-15 % d'un adduit en -3,4 fonction du diène employé.

C/ DANS LE TETRAHYDROFURANNE

1/ Préparation dans le THF

Les conditions de formation du lithien de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 5 dans le tétrahydrofuranne influent fortement sur la réactivité de celui-ci.C'est pourquoi il faut distinguer les quatres procédés suivants:

a) Procédé 1 1BuLi à - 60° C

Sur 0,05 mole de butyllithium introduite lentement dans 100ml de THF refroidi vers - 60° C,de manière à maintenir la température au dessous de -50° C,nous introduisons en 5 minutes 8,8 g (0,05 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine.Après 5 nouvelles minutes,la solution de teinte jaune clair est prête à l'emploi.

b) Procédé 2 1/2 BuLi à - 40° C

0,05 mole de solution étherée de butyllithium sont introduits dans une solution de 17,6 g (0,1 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine 5 dans 100 ml de THF à - 60° C La température du milieu réactionnel s'élève alors vers - 40° C tandis que se développe une teinte brune intense. Il suffit alors d'introduire le réactif un quart d'heure plus tard,puis de réchauffer.

c) Procédé 1' 1 BuLi à -60° C

Le procédé est le même que pour 1,mais le temps de réaction à - 60° C est porté à 30 minutes.

d) Procédé 2' 1 BuLi à - 40° C

Le procédé est identique à 1,mais le mélange réactionnel est porté vers -40° C pendant 15 minutes après l'introduction de la bromo-3 fluoro-2 pyridine,ce qui fait apparaitre une coloration brune intense.

2/ Action de l'acétone :

Il est ajouté 2,9 g (0,05 mole) d'acétone sec sur le lithien préparé selon le procédé 1.Le mélange est maintenu T minutes à - 60° C,puis réchauffé vers + 20° C avant d'effectuer l'hydrolyse.Les extraits étherés sont

alors sèchés sur sulfate de magnésium,puis concentrés et distillés d'abord sous vide réduit,(élimination de la fluoro-2 pyridine) puis jusqu'à 110°C sous 4 mm.L'huile ainsi isolée est séparée par chromatographie.Nous obtenons, T allant de 10 minutes à 1 heure :

-10 à 20 % de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 .

-jusqu'à 40 % de diméthyl (fluoro-2 pyridyl-3) carbinol 16 .

Le procédé 2 utilisé au cours de la réaction de 3,8 g (0,1 mole) d'acétone pendant 10 minutes à - 40°C nous a conduit aux résultats suivants :

-30 % de fluoro-2 pyridine 9 .

-20 % de diméthyl (bromo-4 fluoro-2 pyridyl-3) carbinol 30 :

Analyse C_8H_9BrFNO Calc%: C 40,89 H 3,86 N 5,96
Tr. : 41,1 3,9 5,7

RMN : H_5:7,40d ; H_6:7,8d ; H_{OH}:3,80 ; H_{CH_3}:1,7s et 1,8s. J_{56} = 5,5.

IR : νC-H 3000F νOH 3350F νCH_3 2960F 2920m 2850f
νC=C,C=N 1590F 1530m 1450m 1380F 1290 1250 1160 1030 960 930 845 750

3) Action de l'eau lourde :

L'hydrolyse à -60°C selon le procédé 1 par un excès d'eau lourde dissoute dans 50ml de THF du lithien de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 5 maintenu un temps T à - 60°C,le lent réchauffement,une nouvelle hydrolyse à + 20°C avec un excès d'eau lourde,l'extraction à l'éther, le sèchage sur sulfate de magnésium et la distillation sous vide réduit permettent de recueillir les produits suivants :

T = 5 minutes

-40 % de deutério-3 fluoro-2 pyridine 31.

E_{250} = 70°C.

RMN : H_4:7,85M ; H_5:7,2S ; H_6:8,25m

T de 10 minutes à 1 heure :

-15% de deutério-3 fluoro-2 pyridine 31 .
-jusqu'à 45% de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23.

Le procédé 2 nous a conduit après le même traitement à :

-40% de fluoro-2 pyridine 9 .
-30% de bromo-4 deutério-3 fluoro-2 pyridine 32 .

E_{20} = 75° C

Analyse C_5H_2DBrFN Calc%: C 33,93 HD 2,27 N 7,91
Tr. : 33,5 2,1 8,0

RMN : H_5:7,35q ; H_6:8,05q ; J_{56}=5,5; J_{D6} = 1,5 ; J_{35} = 1,5. H_3:7,2q (sur homologue hydrogéné)

IR : ν C-H 2950f
νC=C,C=N 1600f 1585F 1470m 1440m 1395F 1295 1260 1225 885

4/ Action du furanne

Lorsque le lithien de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 5 est préparé selon le procédé 1' avant d'être laissé 1 heure à + 20° C,l'hydrolyse,l'extraction à l'éther le sèchage et la concentration des extraits suivis de leur distillation sous vide conduisent aux mêmes résultats,que le furanne soit introduit à basse température ou non.Nous obtenons :

-15% de fluoro-2 pyridine 9 .
-40% de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23 .

Par contre,l'introduction de 150ml de furanne dans la solution du lithien formée selon le procédé 2' à -40° C,suivie d'un maintient d'une heure à +20° C avant l'hydrolyse et le même traitement ultérieur permettent d'obtenir :

-30% de fluoro-2 pyridine 9.
-20% de butyl-3 fluoro-2 pyridine 23.
-15% de fluoro-1 endoxy-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine.

ETUDE DU LITHIEN DE LA BROMO-3 PYRIDINE

1/ Spectre de RMN à basse température :

0,05 mole de butyllithium sont introduites lentement dans 100ml de THF refroidi à - 60 °C de façon à ce que la température ne dépasse jamais -50 °C.Nous introduisons alors 7,9 g (0,05 mole) de bromo-3 pyridine en 5 minutes.Des échantillons servant à réaliser les spectres de RMN à basse température sont alors prélevés de temps en temps sous atmosphère d'azote et en prenant bien soin de les maintenir à basse température au cours de leur prélèvement.

2/ Formation de butyl-3 pyridine :

Le lithien formé comme précédemment,est maintenu 1 heure vers - 60 °C puis rechauffé lentement vers + 20 °C avant de subir une hydrolyse.L'extraction à l'éther,le sèchage sur sulfate de magnésium,la concentration et la distillation sous vide permettent d'obtenir 40 % de butyl-3 pyridine.

E_4 = 60 °C

Analyse $C_9H_{13}N$ Calc%: C 79,98 H 9,69 N 10,36

Tr. : 79,8 9,7 10,5

RMN : H_2:8,2d ; H_4:7,4m ; H_5:7,1q ; H_6:8,2q ; J_{24} = 2 ; J_{45} = 8 ; J_{56} = 5 ; J_{46} = 2.

3/ Adduit avec le furanne :

Sous atmosphère d'azote sec,on introduit rapidement 0,05 mole de butyllithium refroidi,à une solution de 15,8g (0,1 mole) de bromo-3 pyridine dans 100ml de THF anhydre maintenu à - 60° C.La coloration du mélange réactionnel doit virer au brun intense,sinon il convient de permettre une légère élévation de température afin de l'obtenir.Un excès de 100ml de furanne est ajouté après avoir laissé la réaction se développer pendant 15 minutes.

Le mélange réactionnel,rapidement réchauffé est maintenu deux heures vers +20° C.L'hydrolyse permet une extraction à l'éther.Les extraits sèchés,sont concentrés puis distillés sous vide : nous avons pu isoler.

-une fraction contenant de la pyridine décelée par son spectre de RMN (environ 40%).

-15% d' endoxy-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine.

E_4 = 100° C

Analyse C_9H_7NO Calc%: C 74,45 H 4,86 N 9,65

Tr. : 74,3 4,8 9,7

RMN : H_1:8,45d ; H_3:8,25d ; H_4:7,2q ; H_5H_8 :5,7m5,8m

H_6H_7:7,0m ; J_{34} = 4,5 ; J_{14} = 1.

IR : νC-H 3000m

νC=C,C=N 1610F 1585F 1450m 1415F

1280 1125 1020 995 875 850 830 700 640

Picrate (éthanol) T_f = 180° C

Analyse $C_{15}H_{10}N_4O_8$: 374,282

Calc%: C 48,14 H 2,69 N 14,97

Tr. : 48,1 3,0 15,3

B I B L I O G R A P H I E

(1) J.D. Roberts,H.E. Simmons,L.A. Carlsmith et C.W. Vaugham J. Amer. Chem. Soc. 75 3290 (1953)

(2) J.D. Roberts,D.A. Semenow,H.E. Simmons et L.A. Carlsmith J. Amer. Chem. Soc. 78 601 (1956)

(3) G. Wittig et L. Pohmer Angew. Chem. 67 348 (1955)

(4) G. Wittig et L. Pohmer Chem. Ber. 89 1334 (1956)

(5) R. Levine et W. W. Leake Science (Washington) 121 780 (1955)

(6) Th. Kauffmann et F.P. Boettcher Chem. Ber. 95 1528 (1962)

(7) M. J. Pieterse et H.J. Den Hertog Rec. Trav. Chim. 80 1376 (1961)

(8) H.J. Den Hertog,M.J. Pieterse et D.J. Buurmann Rec. Trav. Chim. 82 1173 (1963)

(9) Th. Kauffmann Angew. Chem. (édit. int.) 7 543 (1965)

(10) H.L. Jones et D. L. Beveridge Tetra. Letters 1577 (1964)

(11) G. Wittig et H. Härle Liebigs Ann. Chem. 623 17 (1959)

(12) G. Wittig et R. Ludwig Angew. Chem. 68 40 (1956)

(13) R. Huisgen et R. Knorr Tetra. Letters 1017 (1963)

(14) E. Wolthuis et A. DeBoer J. Org. Chem. 30 3225 (1965)

(15) H. Heany,F.G. Mann et I.T. Miller J. Chem. Soc. 1 (1956)

(16) Th. Kauffmann et F.P. Boettcher Chem. Ber. 95 949 (1962)

(17) Th. Kauffmann et F.P. Boettcher Angew. Chem. 73 65 (1961)

(18) R.J. Martens et H.J. Den Hertgg Rec. Trav. Chim. 83 621 (1964)

(19) R.J. Martens et H.J. Den Hertog Tetra. Letters 643 (1962)

(20) Van der Lans et H.J. Den Hertog Rec. Trav. Chim. 87 549 (1968)

(21) J.D. Cook,B.J. Wakefield,H. Heany et J.M. Jablonsky J. Chem. Soc. C 2727 (1968)

(22) J.D. Cook et B.J. Wakefield J. Chem. Soc. 1973 (1969)

(23) D.J. Berry et B.J. Wakefield J. Chem. Soc. C 2342 (1969)

(24) Seide Chem. Ber. 57 1803 (1924) et 58 1733 (1925)

(25) Minor,Hawkins,Calvin,Werf et Roe J. Amer. Chem. Soc. 71 1125 (1949)

(26) Finger,Starr,Roe et Link J. Org. Chem. 27 3965 (1962)

(27) Schinkh,Binz et Schulz Chem. Ber. 69B 2593 (1936)

(28) H.J. Den Hertog et N. Boelrijk Rec. Trav. Chim. 70 578 (1951)

(29) G. C. Finger,L.D. Starr,D.R. Dickerson,H.S. Gutowsky et J. Hamer J. Org. Chem. 28 1666 (1963)

(30) V. Grignard Compte rend. 625 (1934)

(31) J.P. Wibaut,H. Van der Voort et R. Markus Rec. Trav. Chim. 69 1048 (1950)

(32) M.B. Smith et W.E. Becker Tetra. 22 3027 (1966)

(33) V. Grignard et Fluchaire Ann. de Chimie 10 9 26

(34) Elming Advance Org. Chem. 2 67 (1960)

(35) H. Gilmann et R.D. Gorsich J. Amer. Chem. Soc. 77 3919 (1955)

(36) H. Gilmann et R.D. Gorsich J. Amer. Chem. Soc. 78 2217 (1956)

(37) H. Gilmann et S.M. Spatz J. Amer. Chem. Soc. 62 446 (1940)

(38) H. Rottendorf et S. Sternhelle Austral. J. Chem. 17 1315 (1964)

(39) S. Sternhelle Quaterly Review 23 261 (1969)

(40) P.T. Lansbury,J.F. Bieron et M. Klein J. Amer. Chem. Soc. 88 1477 (1966)

(41) A.L. Ternay,D.W. Chasar J. Org. Chem. 33 2237 (1968)

(42) T. Rudolph,J.P. Phillips,H.Purkett Anal. Chem. Acta 37 (3) 414 (1967)

(43) H.J. Teuber et S. Benz Chem. Ber. 100 2918 (1967)

(44) G. Fraenkel,J.C. Cooper Tetra. Letters 15 1825 (1968)

(45) R.A. Abramovitch et J.G. Saha Adv. Hetero. Chem. 285 (1966)

(46) R. Levine et W.M. Kadunce Chem. Comm. 921 (1970)

(47) Th. Kauffmann et R. Wirthwein Ang. Chem. 1 20 (1971)

S P E C T R E S

Adduits avec le furanne

endoxy-5,8 dihydro-5,8 quinoléine

fluoro-1 endoxy-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine

Spectres de RMN des adduits avec le furanne :utilisation du découplage de spin à l'aide d'une radio-fréquence.

Produits d'ouverture de l'adduit en -2,3 avec le sylvanne

hydroxy-5 méthyl-8 quinoléine

méthyl-5 hydroxy-8 quinoléine

Dérivés avec l'acétone et le butanal

Diméthyl (fluoro-2 pyridyl-3) carbinol

propyl (fluoro-2 pyridyl-3) carbinol

Action de l'acétone dans le tétrahydrofuranne

diméthyl (bromo-3 fluoro-2 pyridyl-4) carbinol

diméthyl (bromo-4 fluoro-2 pyridyl-3) carbinol

Produits d'hydrolyse dans le THF à -40° C

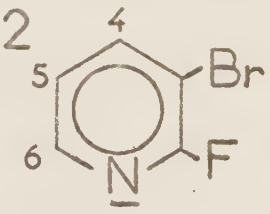
après 15 min. Fluoro-2 pyridine

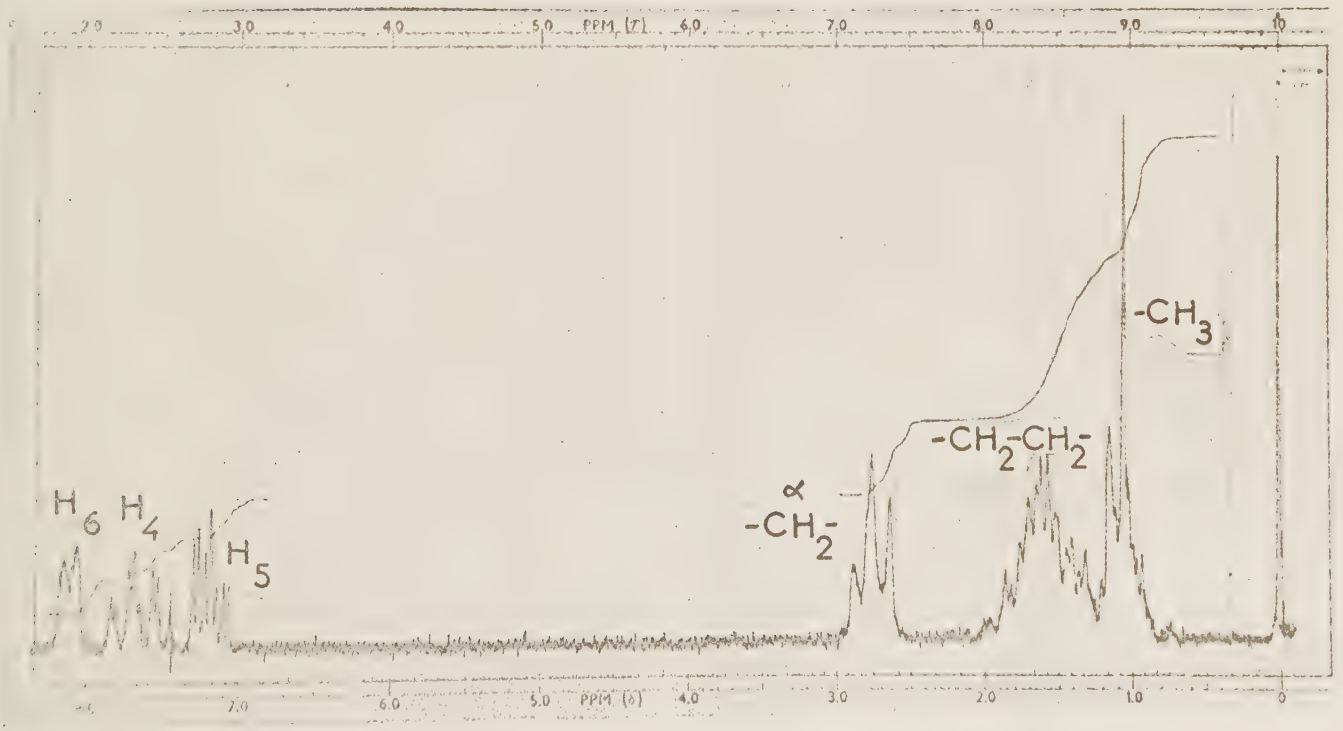
après 5 min. Deutério-3 fluoro-2 pyridine

bromo-4 butyl-3 fluoro-2 pyridine

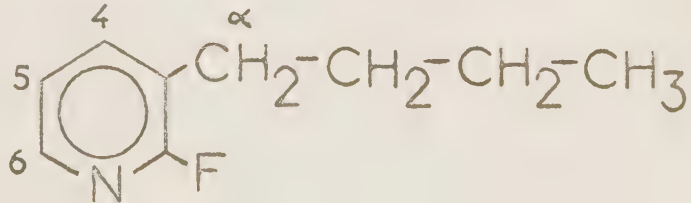
bromo-4 deutério-3 fluoro-2 pyridine

BROMO-3 FLUORO-2
PYRIDINE

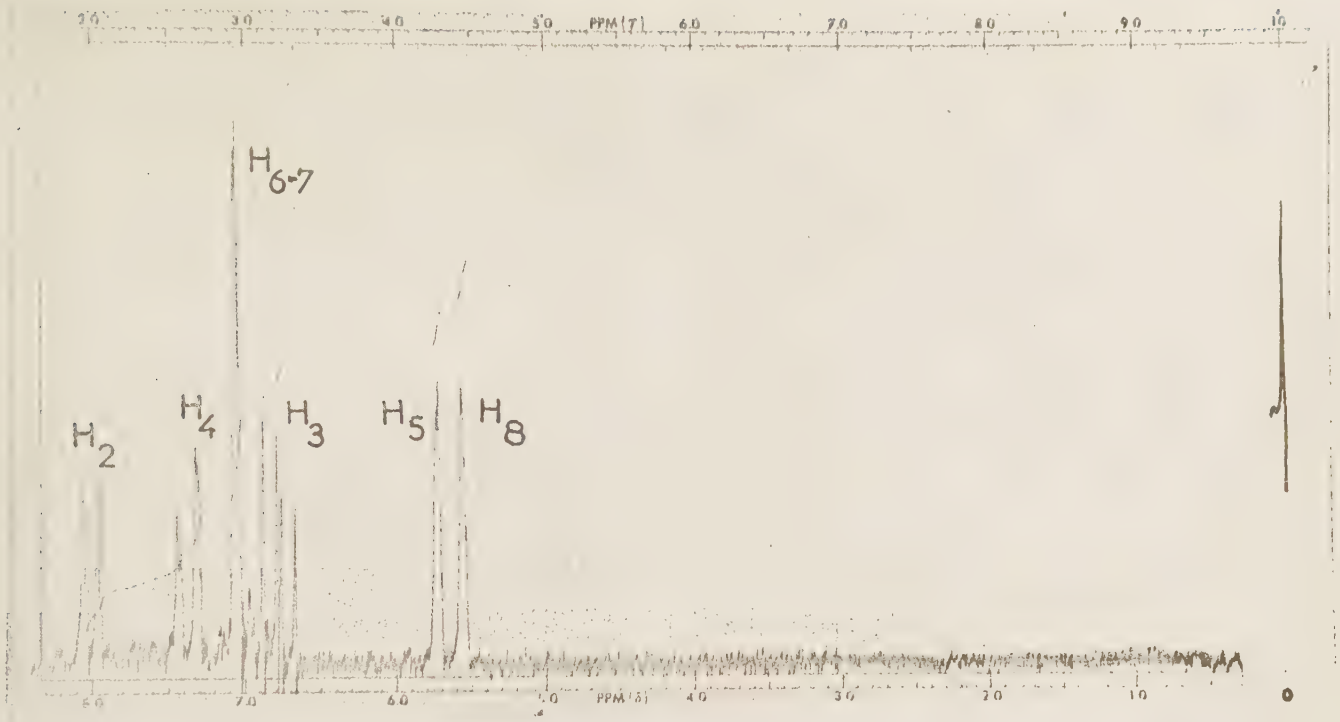


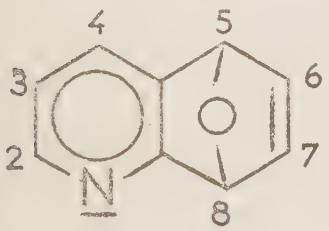


BUTYL-3 FLUORO-2
PYRIDINE

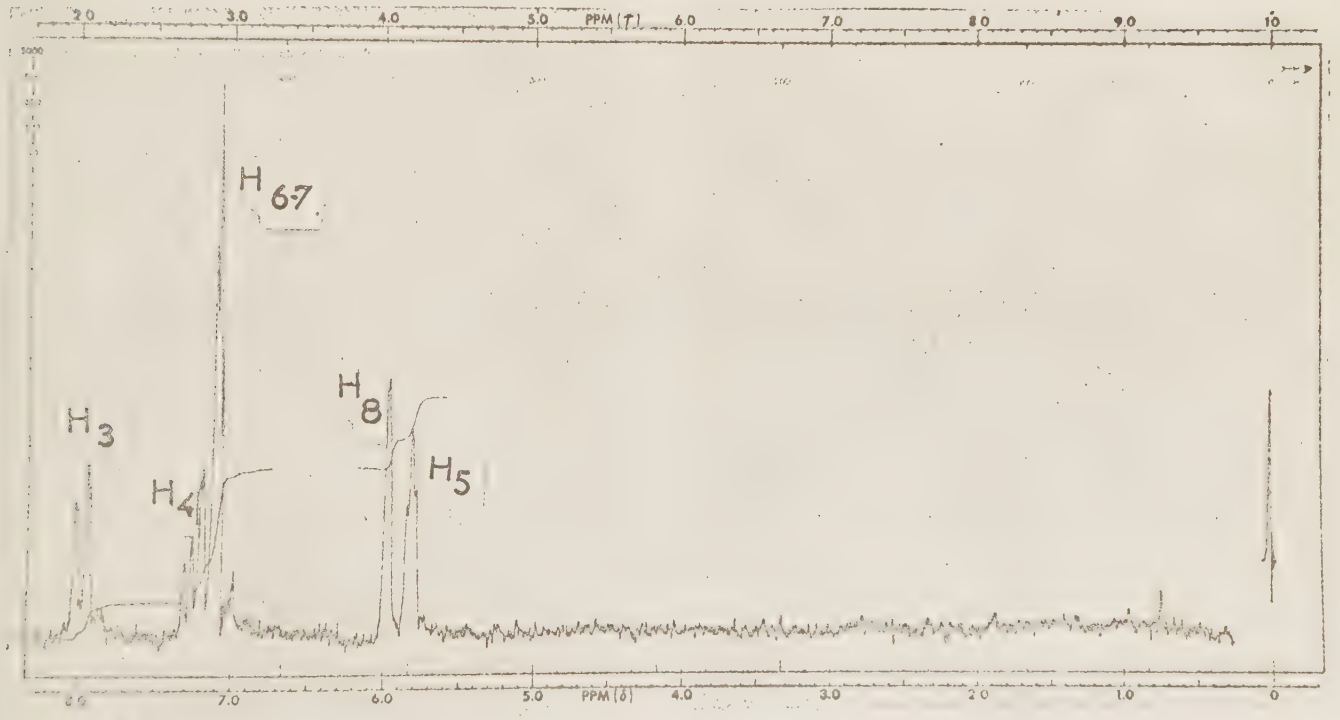


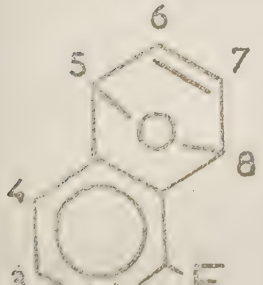
ADDUITS AVEC LE FURANNE





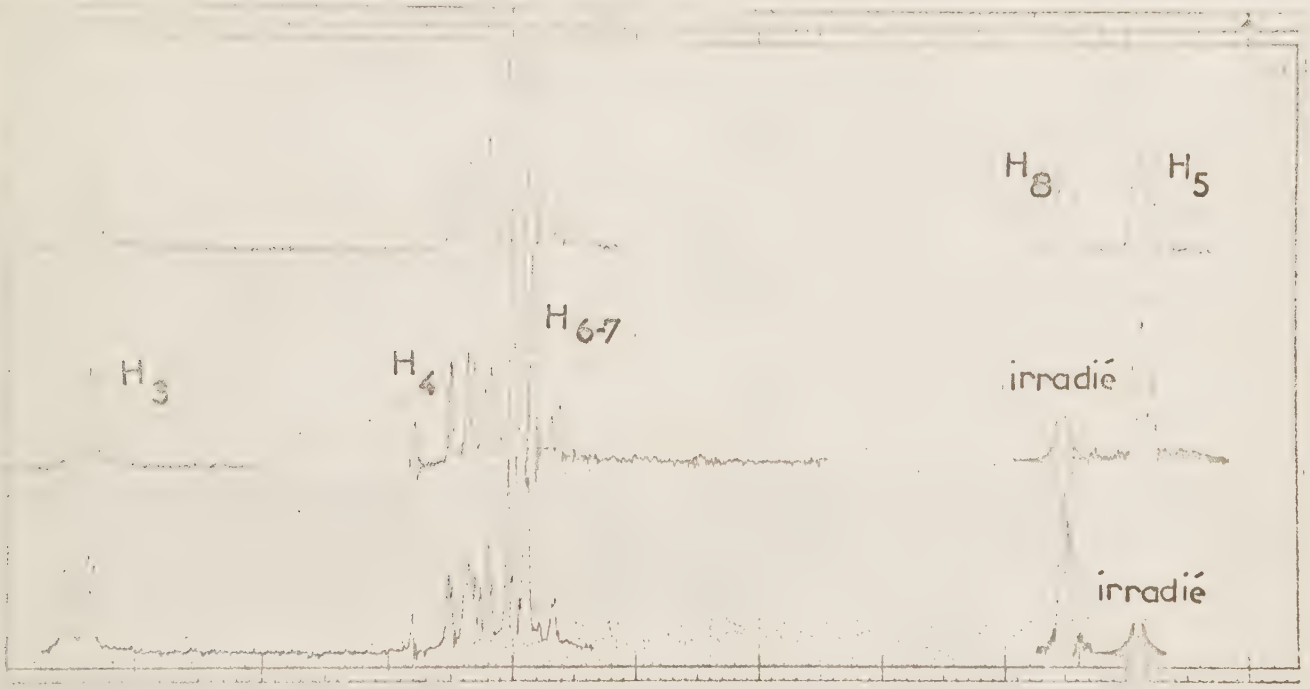
ENDOXY-5,8 DIHYDRO-5,8 QUINOLEINE

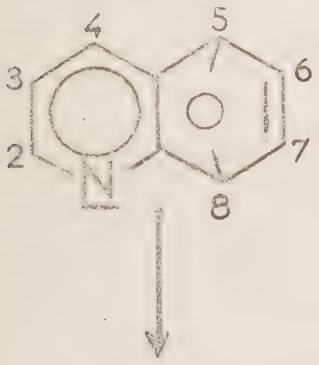


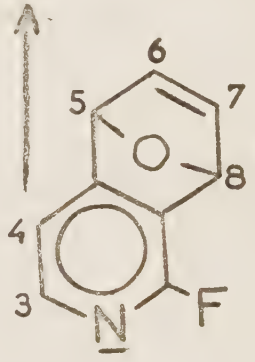


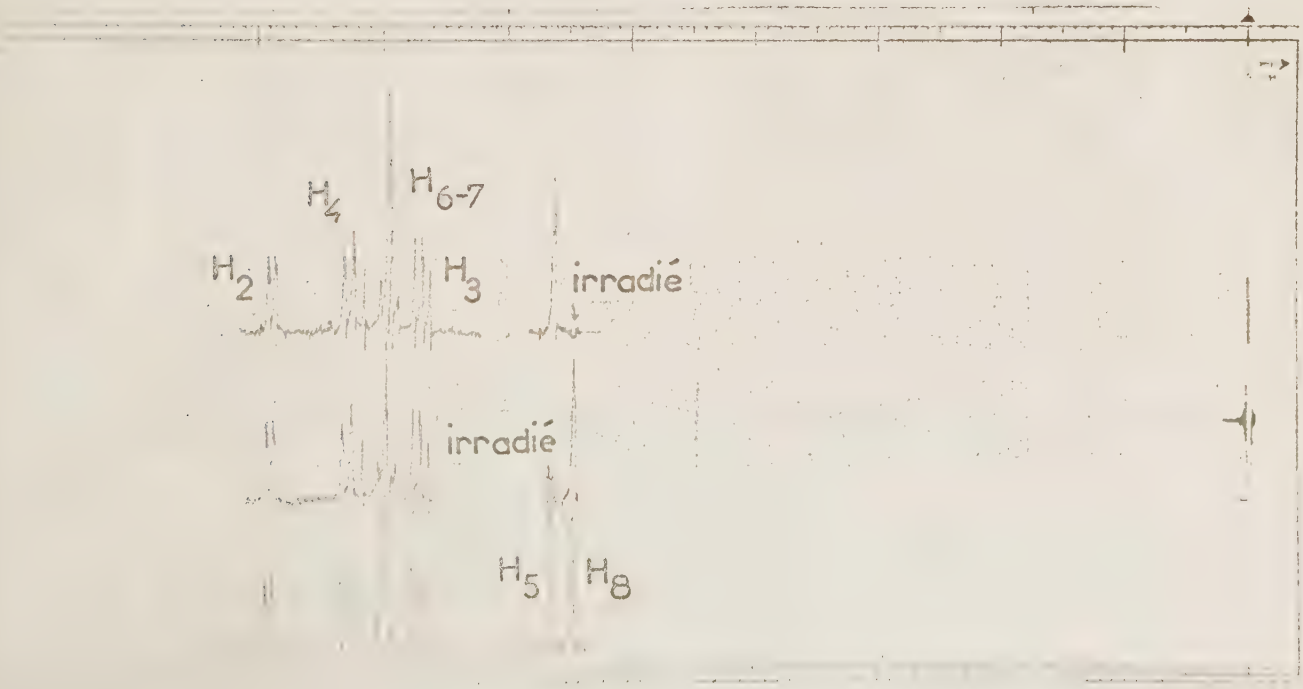
FLUORO-1 ENDOXY-5,8 DIHYDRO-5,8 ISOQUINOLEINE

SPECTRES DE R.M.N. DES ADDUITS AVEC LE FURANNE ; UTILISATION DU DECOUPLAGE DE SPIN A L'AIDE D' UNE RADIO-FREQUENCE

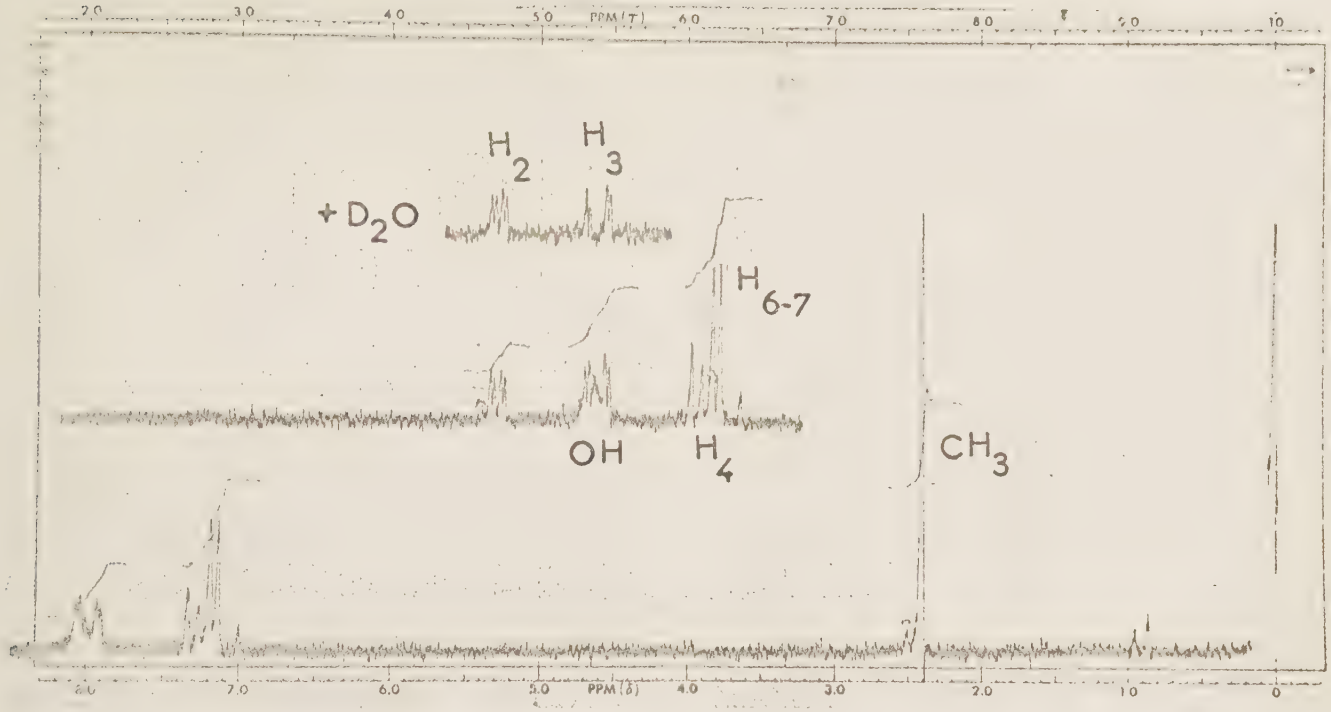




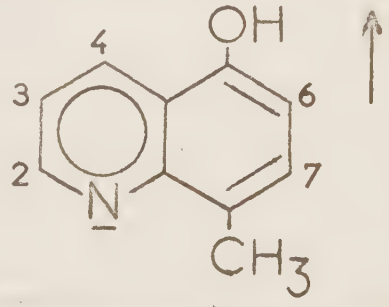


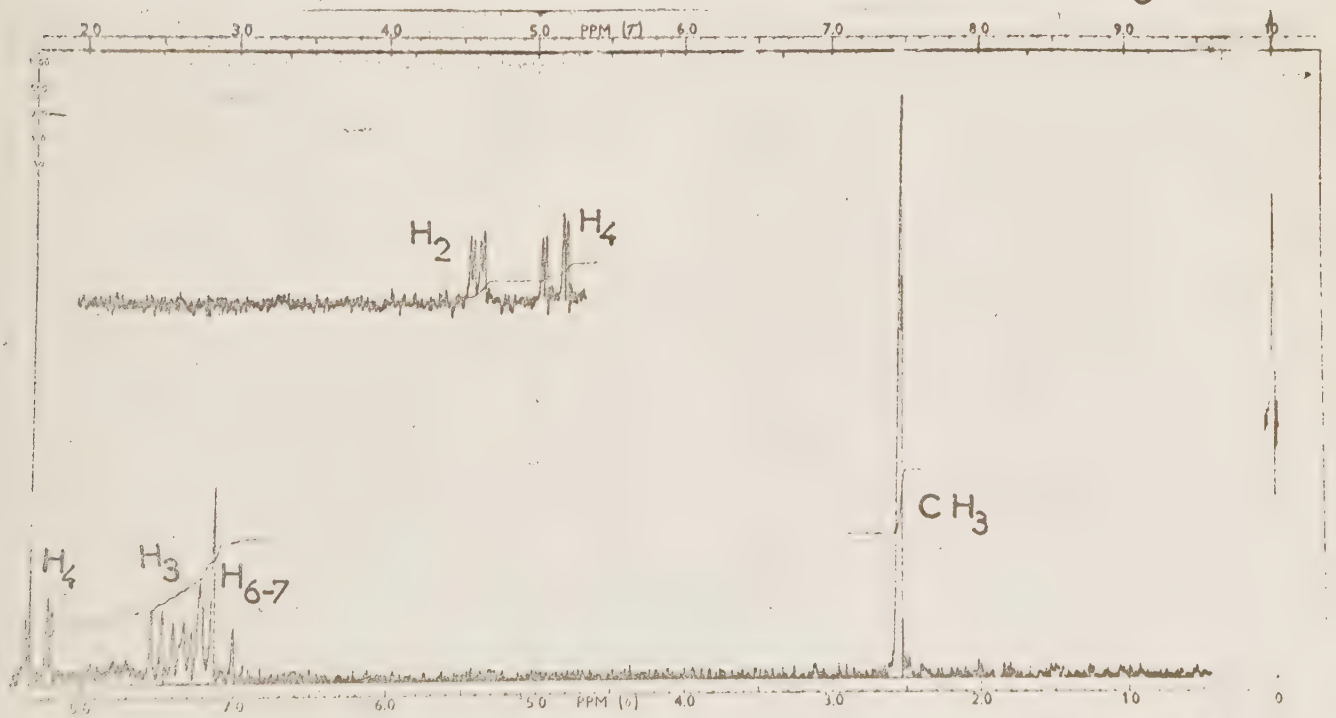


PRODUITS D'OUVERTURE DE L'ADDUIT EN 2,3 AVEC LE SYLVANNE

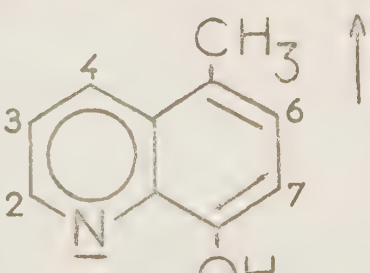


HYDROXY-5 METHYL-8 QUINOLEINE

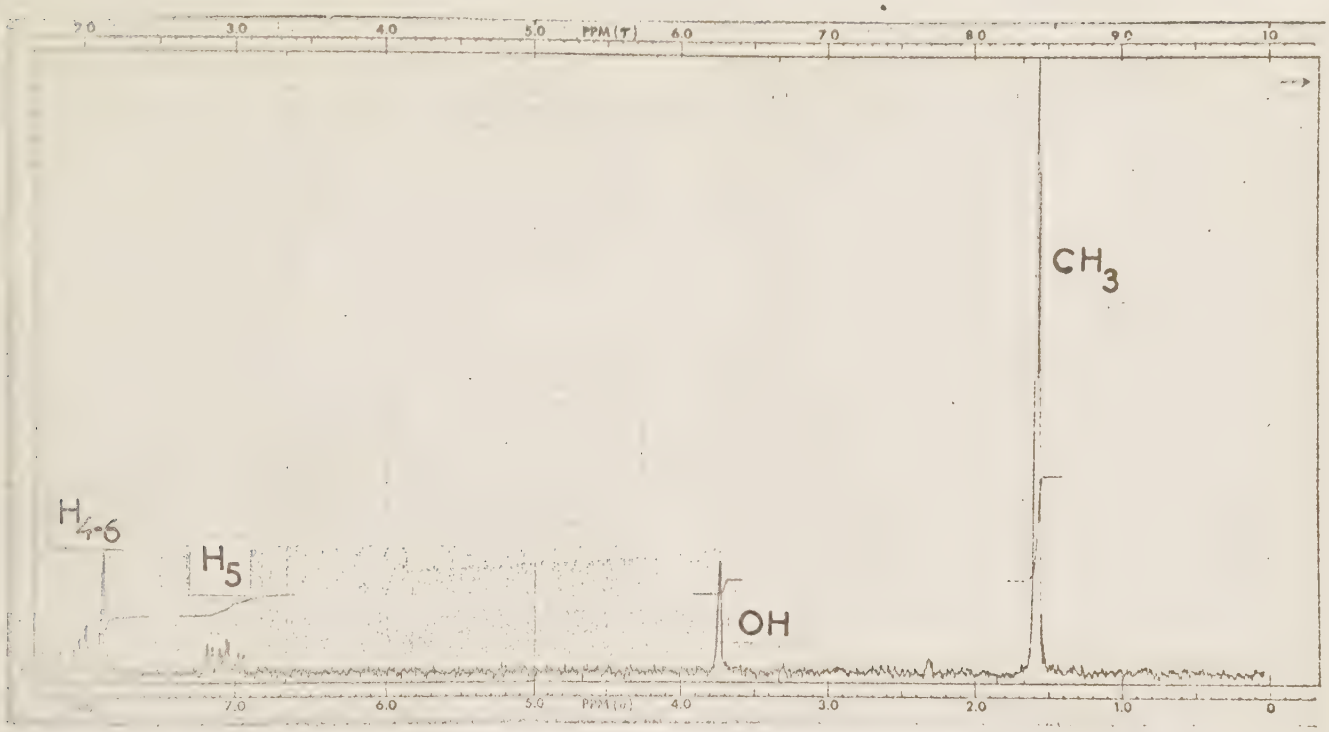




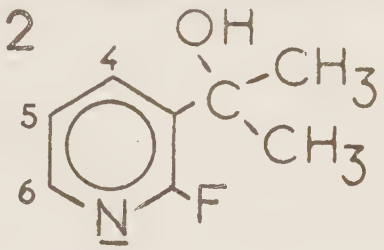
METHYL-5 HYDROXY-8 QUINOLEINE

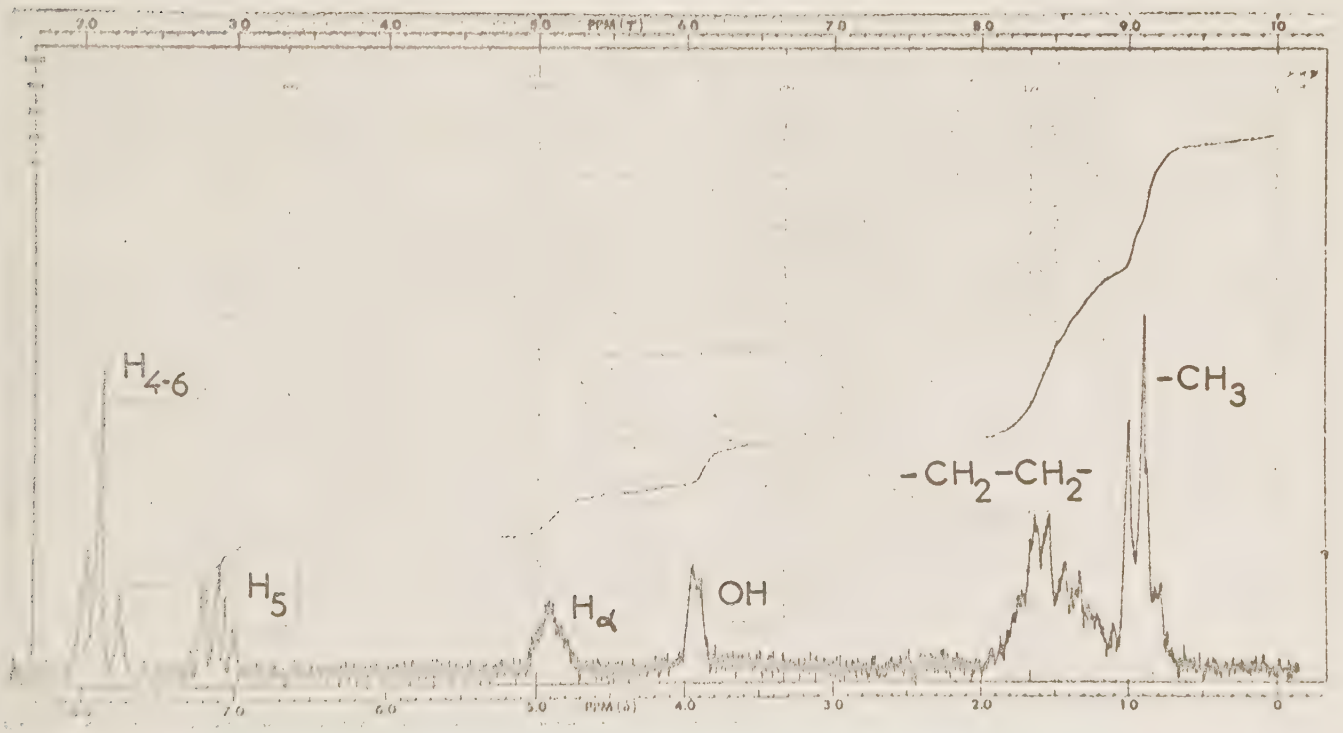


DERIVES AVEC L'ACETONE ET LE BUTANAL

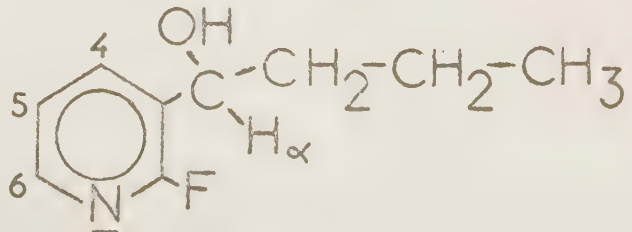


DIMETHYL (FLUORO-2 PYRIDYL-3) CARBINOL

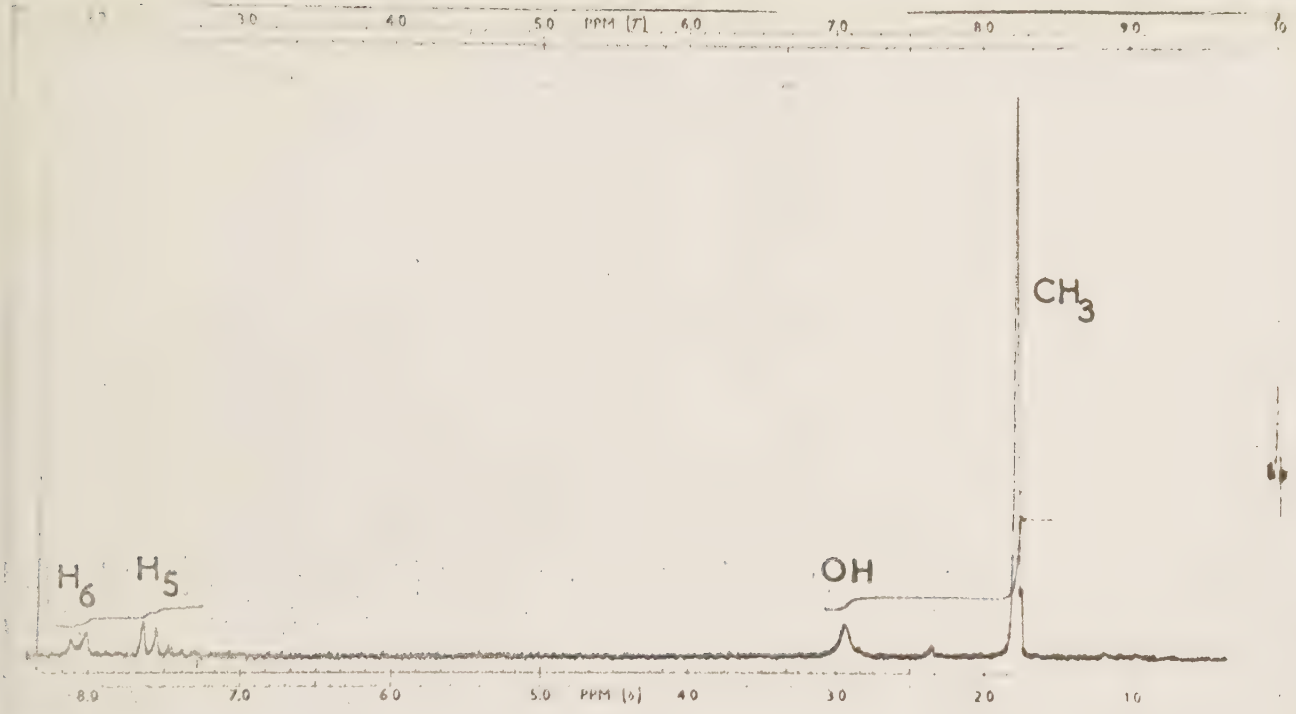


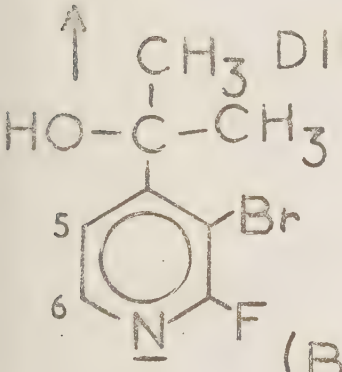


PROPYL (FLUORO-2 PYRIDYL-3) CARBINOL



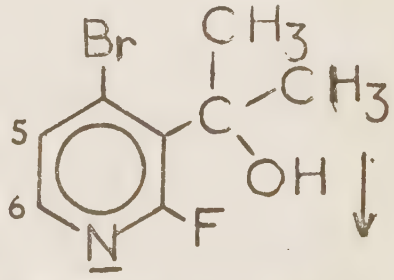
CTION DE L'ACETONE DANS
LE TETRAHYDROFURANNE

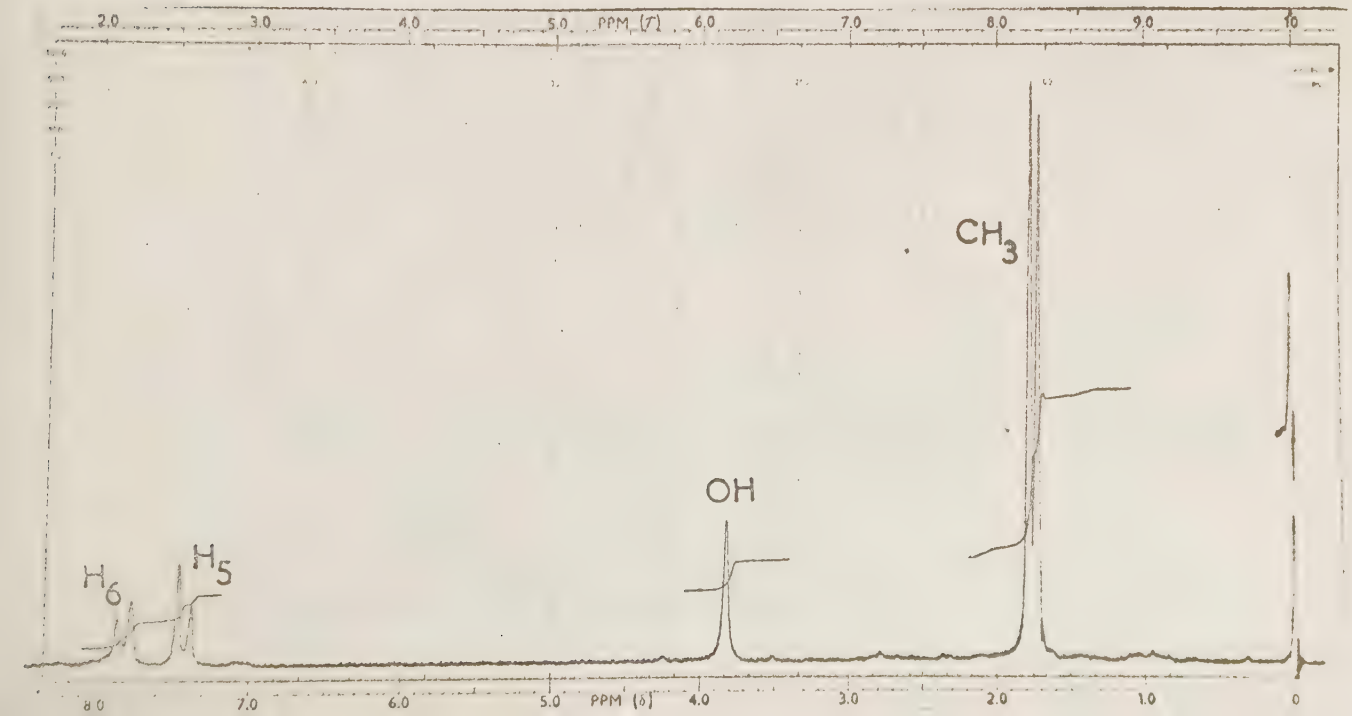




DIMETHYL (BROMO-3 FLUORO-2 PYRIDYL-4) CARBINOL

DIMETHYL (BROMO-4 FLUORO-2 PYRIDYL-3) CARBINOL

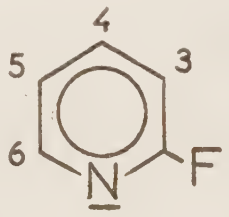


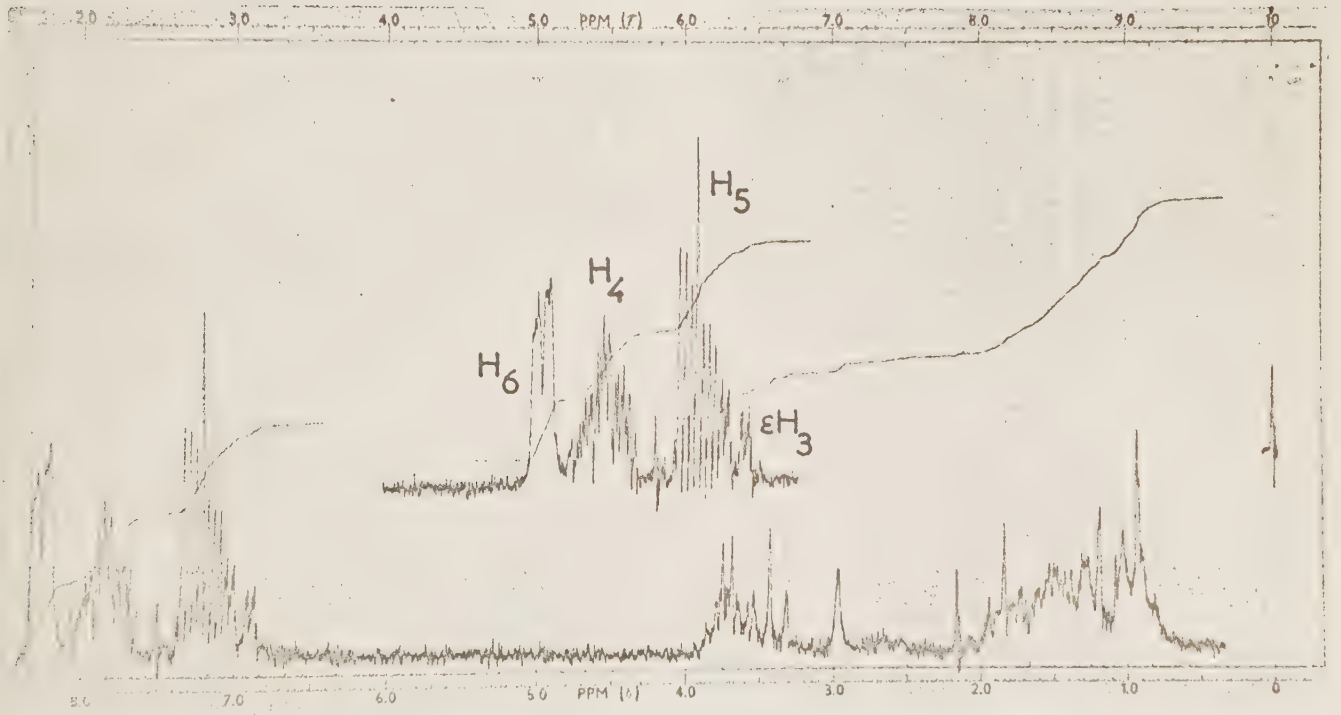


PRODUITS D'HYDROLYSE
DANS LE THF A -40°C

APRES 15 MIN.

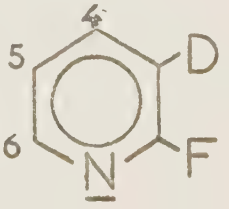
FLUORO-2 PYRIDINE

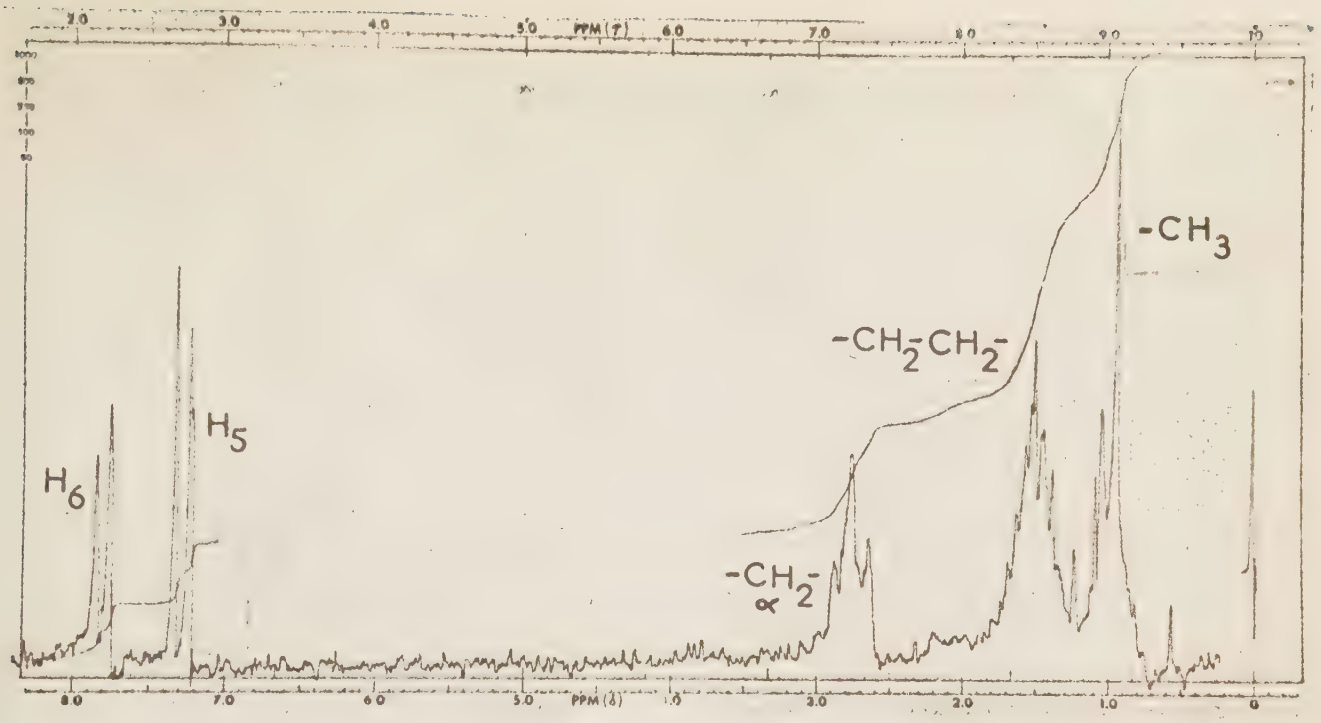




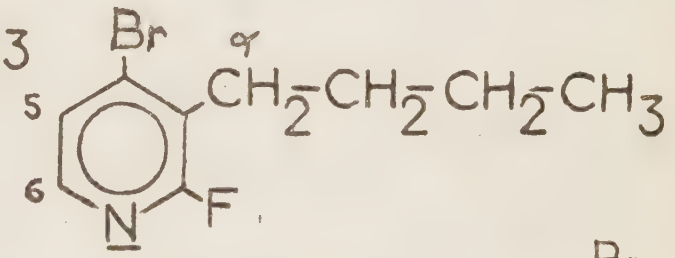
APRES 5 MIN.

DEUTERIO-3 FLUORO-2 PYRIDINE

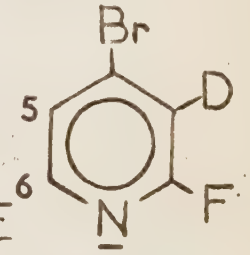


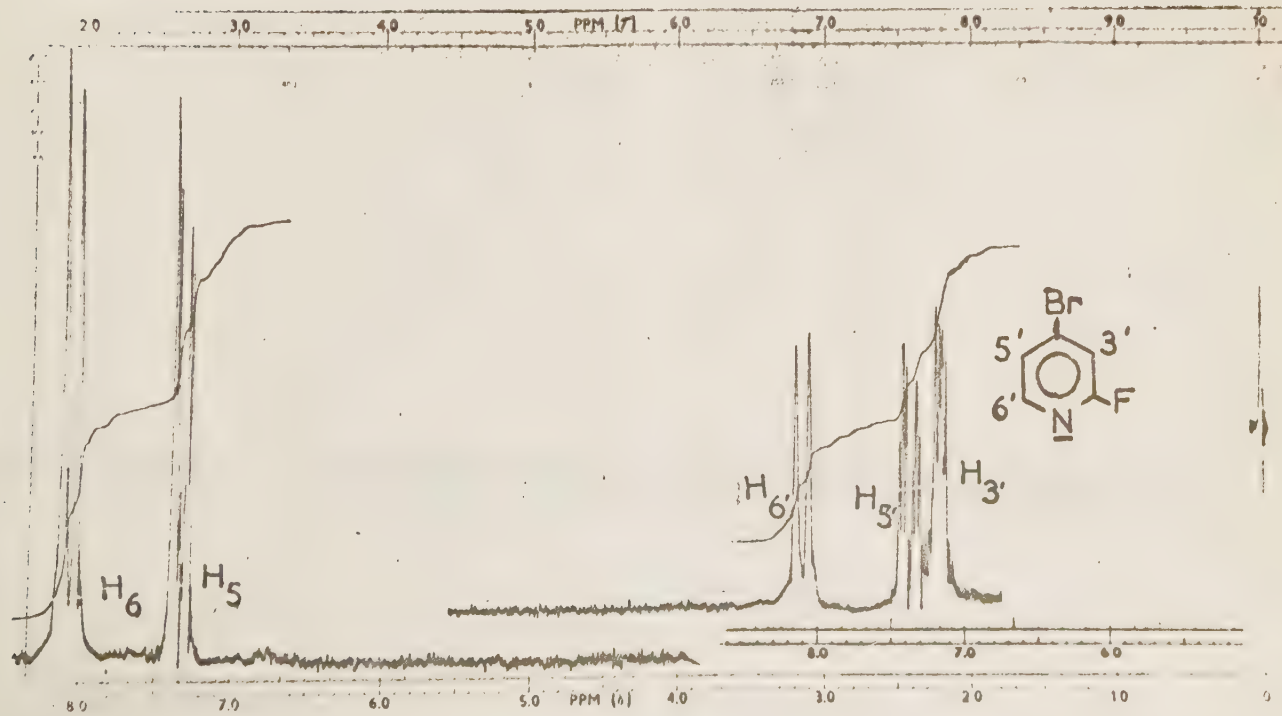


BROMO-4 BUTYL-3 FLUORO-2 PYRIDINE

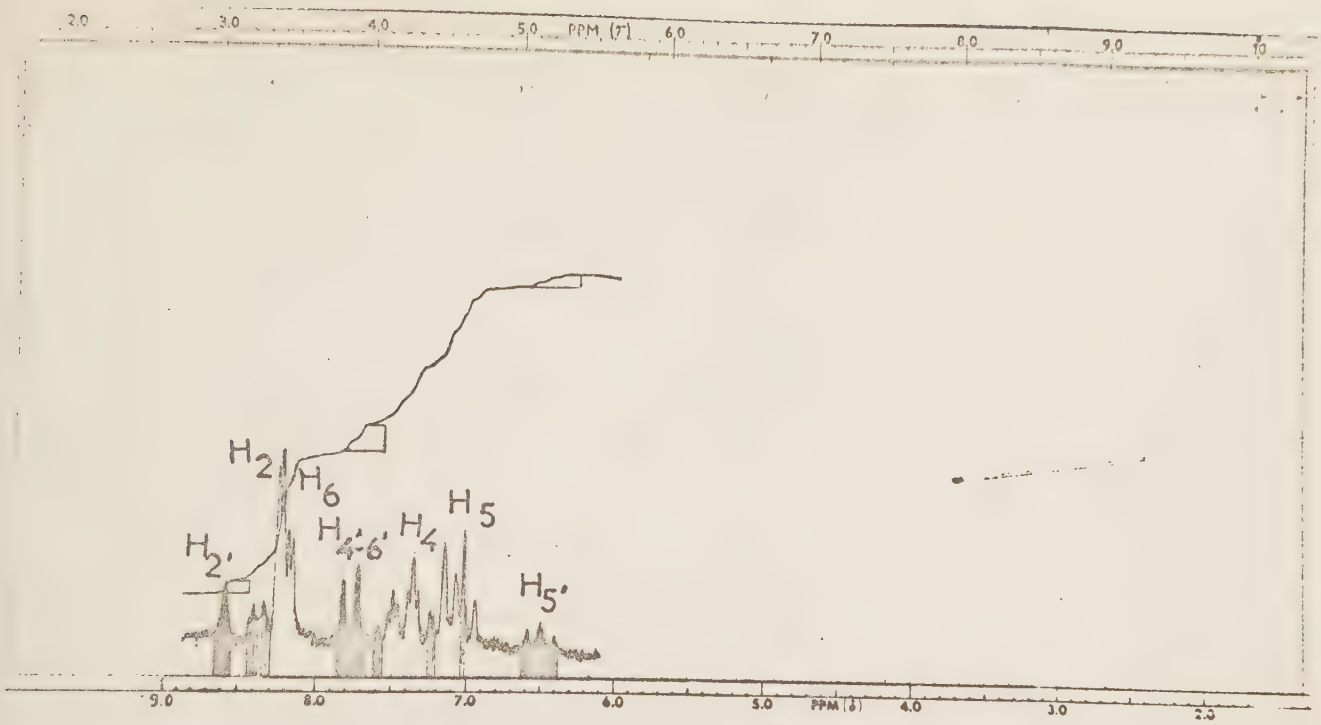


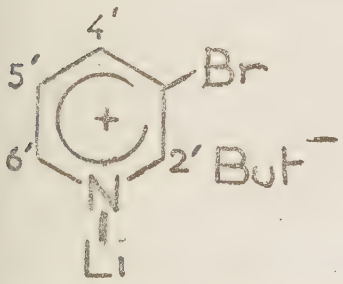
BROMO-4 DEUTERIO-3 FLUORO-2 PYRIDINE



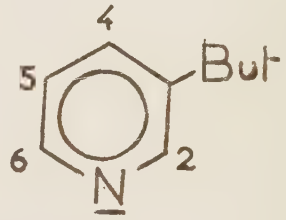
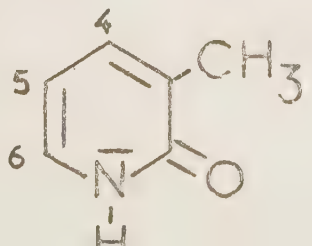


SPECTRE DE RMN A -40° C





BUTYL-3
PYRIDINE



ETHYL-3
PYRIDONE-2